

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Prevención de la neumonía asociada a ventilación mecánica
en el post-operatorio de cirugía cardíaca**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

María Jesús Pérez Granda

DIRECTOR

Emilio Bouza Santiago

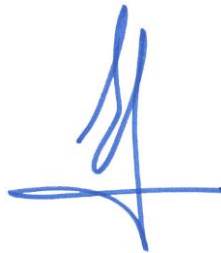
Madrid, 2017

El Prof. D. Emilio Bouza Santiago, Jefe del Servicio de Microbiología Clínica y de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Gregorio Marañón y Catedrático de Microbiología de la Universidad Complutense de Madrid

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado "PREVENCIÓN DE LA NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA EN EL POST-OPERATORIO DE CIRUGÍA CARDIACA", ha sido llevado a cabo bajo mi dirección por Dña. María Jesús Pérez Granda y reúne las condiciones exigibles para ser presentado como tesis para aspirar a la obtención del grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid.

Para que conste y surta los efectos oportunos, firmo el presente certificado.



Prof. D. Emilio Bouza Santiago

Madrid 1 de mayo de 2015.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



PREVENCIÓN DE LA NEUMONIA ASOCIADA A VENTILACIÓN
MECÁNICA EN EL POST-OPERATORIO DE CIRUGÍA
CARDIACA

DOCTORANDA: M^a JESUS PÉREZ GRANDA

DIRECTOR DE TESIS: PROFESOR DR. EMILIO BOUZA
SANTIAGO

Madrid, 2015

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Emilio Bouza Santiago por la confianza depositada en mí al asumir la dirección de esta tesis. Por su apoyo, su paciencia y sobre todo la amistad, lealtad y cariño que me ha demostrado desde que le conozco.

A Patricia Muñoz por su confianza, amistad y por su paciencia en las numerosas tardes que hemos pasado revisando “papers”.

A todo el Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, por todo su apoyo en la realización de este trabajo, en especial a mis compañeras del turno de mañana, mis amigas, con las que tan buenos momentos he pasado y espero pasar. Quiero también hacer especial mención a Javier Hortal y Jose María Barrio, que han hecho posible llevar a cabo estos estudios y sobre todo, por su interés en mejorar el cuidado de los pacientes.

A mis mejores amigas Cristina y Paqui, que han estado en todos los momentos malos y nunca me han defraudado.

A mi tía Conchita, que ha sido mi segunda madre, porque sin ella yo no estaría donde estoy. Quiero agradecerle su enorme ayuda al cuidar de mí y de mis hijos.

A mi familia, en especial a mis hermanas que nunca me han fallado cuando las he necesitado y a las que cada día estoy más unida. A mi madre que aunque ya no esté con nosotros se que estaría orgullosa de mí. Gracias por hacerme ver la vida siempre de forma positiva.

Y por último, a las personas que me hacen especialmente feliz, a mis hijos: Ivan, Andrea, Carolina y Daniel que han sido mi apoyo siempre y mi razón de vivir y ser feliz.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
1. RECUERDO HISTORICO DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA.....	2
2. CONCEPTOS Y EPIDEMIOLOGÍA.....	5
2.1 CONCEPTOS	
2.2 EPIDEMIOLOGÍA	
2.3 FACTORES DE RIESGO	
3. ETIOPATOGENIA.....	9
3.1 ASPIRACIÓN A VÍAS RESPIRATORIAS INFERIORES	
3.2 INHALACIÓN DE AEROSOLES QUE CONTIENEN BACTERIAS	
3.3 DISEMINACIÓN HEMATÓGENA	
3.4 TRASLOCACIÓN BACTERIANA	
4. DIAGNÓSTICO.....	16
4.1 ASPIRADO ENDOTRAQUEAL	
4.2 CATÉTER TELESCOPADO	
4.3 LAVADO BRONCOALVEOLAR	
4.4 BIOPSIA PULMONAR	
5. APROXIMACIÓN MICROBIOLÓGICA Y ETIOLOGÍA DE LA NAVM.....	19
6. TRATAMIENTO.....	22
6.1 TRATAMIENTO EMPÍRICO	
6.2 TRATAMIENTO GUIADO	
6.3 DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	
7. MEDIDAS PREVENTIVAS.....	29
7.1 MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS	
7.2 MEDIDAS FARMACOLÓGICAS	
ALGUNAS CARENCIAS DE LA LITERATURA.....	39
OBJETIVOS.....	44

RESULTADOS Y DISCUSIONES POR OBJETIVOS.....	46
----------------------------------------------------	-----------

RESULTADOS Y DISCUSION DEL PRIMER OBJETIVO.....	47
--------------------------------------------------------	-----------

- 1. PRIMER OBJETIVO**
 - 1.1 INTRODUCCIÓN
 - 1.2 MATERIAL Y MÉTODOS
 - 1.3 RESULTADOS
 - 1.4 DISCUSIÓN

RESULTADOS Y DISCUSION DEL SEGUNDO OBJETIVO.....	61
---------------------------------------------------------	-----------

- 2. SEGUNDO OBJETIVO**
 - 2.1 INTRODUCCIÓN
 - 2.2 MATERIAL Y MÉTODOS
 - 2.3 RESULTADOS
 - 2.4 DISCUSIÓN

RESULTADOS Y DISCUSION DEL TERCER OBJETIVO.....	91
--------------------------------------------------------	-----------

- 3. TERCER OBJETIVO**
 - 3.1 INTRODUCCIÓN
 - 3.2 MATERIAL Y MÉTODOS
 - 3.3 RESULTADOS
 - 3.4 DISCUSIÓN

RESULTADOS Y DISCUSION DEL CUARTO OBJETIVO.....	115
--------------------------------------------------------	------------

- 4. CUARTO OBJETIVO**
 - 4.1 INTRODUCCIÓN
 - 4.2 MATERIAL Y MÉTODOS
 - 4.3 RESULTADOS
 - 4.4 DISCUSIÓN

DISCUSIÓN GENERAL.....	133
-------------------------------	------------

CONCLUSIONES.....	138
--------------------------	------------

RESUMEN EN INGLÉS.....	141
BIBLIOGRAFÍA.....	150
ANEXOS.....	178

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

CCM: Cirugía Cardíaca Mayor

APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

TET: Tubo Endotraqueal

NAVM: Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica

TBX: Traqueobronquitis

ITRI: Infección del Tracto Respiratorio Inferior

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

VM: Ventilación Mecánica

ASS: Aspiración Subglótica de Secreciones

EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation

SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilina resistente

SAMS: *Staphylococcus aureus* meticilina sensible

SCoN: *Staphylococcus coagulasa* negativo

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

HTP: Hipertensión pulmonar

CABG : Coronary Artery Bypass Grafting

CPBT: Cardiopulmonary Bypass Time

NYHA: New York Heart Association

CEC: Circulación Extracorpórea

RIQ: Rango InterCuartilico

DE: Desviación Estandar

DACD: Diarrea Asociada a *Clostridium difficile*

DDDs: Dosis Diarias Definidas de antibióticos

AET: Aspirado Endotraqueal

CT: Catéter Telescopado

DSD: Descontaminación Selectiva Digestiva

INTRODUCCIÓN

1 RECUERDO HISTÓRICO DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA

Hace poco tiempo que se está utilizando la ventilación mecánica como sustitutiva de la ventilación fisiológica en el hombre. Un hecho que para muchos especialistas en cuidados intensivos, urgencias y anestesiología es tan rutinario como intubar y conectar a un paciente a una máquina, ha exigido siglos de esfuerzo en la historia de la medicina.

El antecedente más remoto que se encuentra perfectamente documentado, es la experiencia de Andreas Vesalio. En 1543 Vesalio conecta la traquea de un perro a un sistema de fuelles, por medio de los cuales presta apoyo a la función respiratoria del animal y logra mantenerlo con vida.



Vesalio

Posteriormente, no es hasta bien entrado el siglo XIX, en que nuevamente se despierta el interés de mantener artificialmente la función respiratoria mediante métodos de presión negativa que serán los precursores de los famosos pulmones de acero. La primera descripción de un rudimentario “pulmón de acero”, se debe a Alfred F. Jones en 1864, quien postulaba que su empleo curaba multitud de enfermedades incluso de etiología no respiratoria.

En 1876, Woillez (París) construye su "Spirophore" (Figura 1), que estaba compuesto por un habitáculo donde se incluía el cuerpo del paciente, dejando en el exterior la cabeza del mismo y ajustándole a nivel del cuello un manguito de goma con el objeto de hacer que dicho habitáculo quedase estanco. Mediante un gran fuelle se proporcionaba una presión negativa en el interior del tanque donde se encontraba introducido el cuerpo del paciente.

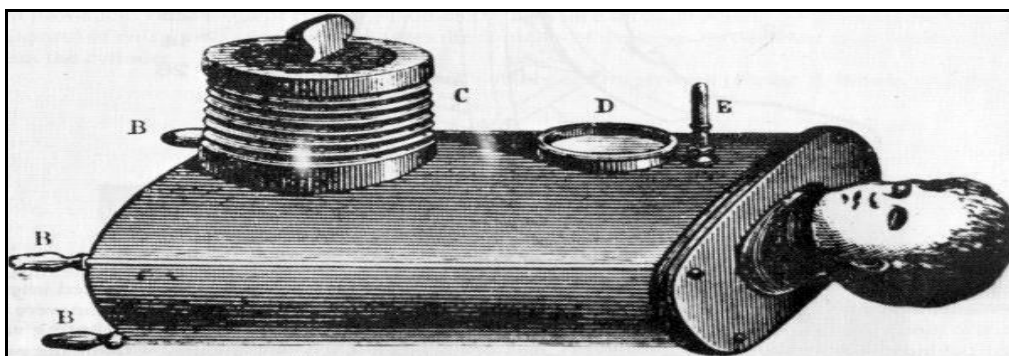


Figura 1: Spirophore

En 1895, Kirstein (Berlín) diseña el "Autoscope", que va a ser el primer laringoscópio de visión directa. Un año más tarde en París, los cirujanos Tuffier y Hallion, intubaban por palpación traqueal a un paciente al que conectaban una válvula de "non-rebreathing" y le practicaban una resección parcial del pulmón.

Ya en 1938, las técnicas de IPPV (Ventilación con presión positiva intermitente), van reemplazando convincentemente al método de presión diferencial.

En 1952 se produce en Copenhague una epidemia de poliomielitis, lo cual lleva a un elevado número de pacientes a depender de la asistencia ventilatoria, ya sea mediante técnicas de presión negativa (pulmones de

acero), ya sea mediante las técnicas de IPPV, y es en esta época a la vista de los resultados obtenidos, cuando la IPPV adquiere mayor preponderancia.

La década de los 60 está marcada por el predominio de los ventiladores ciclados por presión, que si bien no eran muy adecuados para la ventilación artificial prolongada, cumplieron una importante misión en esta época. En la década siguiente, comenzaron a ser sustituidos por los ventiladores ciclados a volumen y tiempo, y a partir de entonces comienzan a aparecer multitud de aparatos que conforme avanza la tecnología, son sustituidos por otros más seguros y más sensibles a las demandas ventilatorias que surgen en las distintas enfermedades y en las distintas fases de las mismas.

Respiradores de presión



Respiradores de última generación



Todos estos descubrimientos condujeron a la ventilación mecánica como procedimiento terapéutico y a la NAVM como complicación infecciosa de la misma, a cuya prevención va dedicada esta tesis.

2 CONCEPTOS Y EPIDEMIOLOGÍA

2.1 CONCEPTO Y DEFINICIÓN

Neumonía asociada a ventilación mecánica

Entendemos por Neumonía Asociada a la Ventilación Mecánica (NAVVM), aquella que no está presente en el momento de iniciarse la ventilación mecánica y aparece al menos 48 horas después de la intubación. Exige la presencia en la radiología torácica de un infiltrado pulmonar persistente y de reciente aparición, no directamente atribuible a otras causas, junto con al menos dos de los siguientes criterios: fiebre $>38^{\circ}$, recuento de leucocitos $>10.000/\text{mm}^3$, secreciones purulentas, reducción de la $\text{PaO}_2/\text{FI O}_2 \geq 15\%$ en las últimas 48 horas, no atribuibles a otras causas (1).

Alternativamente se han aceptado, no sin discusión, definiciones basadas en “scores” numéricos como el inicialmente diseñado por Pugin y sus modificaciones posteriores Tabla 1 “score” de Pugin (2, 3).

Temperatura (°C)	36 - 38,4	0
	38,5-38,9	1
	≥ 39 ó ≤ 36	2
Leucocitos/μL	4.000 -11.000	0
	≤ 4.000 ó ≥ 11.000	1
	+ desviación a la izquierda $\geq 50\%$	2
Secreciones traqueales	No secreciones	0
	Secreciones no purulentas	1
	Secreciones purulentas	2
Pa O₂ /FI O₂	<240 y no SDRA (< 200)	2
Radiografía de tórax	Infiltrado difuso	1
	Infiltrado localizado o multifocal	2
Infiltrados Rx	Con progresión radiológica	2
Microbiología	Gram directo	1
	Con crecimiento bacteriano	1
	Sin crecimiento	0
NAVVM si puntuación ≥ 6 y ≥ 48 horas en ventilación mecánica		

Traqueobronquitis asociada a ventilación mecánica

Consiste básicamente en los mismos criterios utilizados para la definición de NAVM en pacientes en los que no se puede asegurar la presencia de uno o más infiltrados pulmonares(4).

Colonización respiratoria

Se define la colonización como la presencia, en cualquier recuento, de microorganismos en muestras respiratorias de pacientes sin manifestaciones clínicas de neumonía o traqueobronquitis (5).

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

La neumonía es una complicación muy frecuente en el paciente sometido a ventilación mecánica (NAVM) que presentan un riesgo de desarrollar este cuadro de 3 a 21 veces mayor que los enfermos no ventilados. La incidencia de NAVM oscila entre 7% y 65% en diversas situaciones (4, 6, 7) y su densidad de incidencia se ha estimado entre 18 y 42 episodios por cada 1000 días de exposición a ventilación mecánica (8, 9-13). El riesgo de desarrollo de NAVM varía esencialmente según el tipo de pacientes a los que se atiende (14). Por ejemplo, los pacientes con procesos quirúrgicos presentan un mayor riesgo de adquisición de NAVM que los pacientes con procesos médicos. Kollef, por ejemplo, describe incidencias del 21,6% en pacientes ingresados en la UCI cardiotorácica, del 14% en la UCI quirúrgica y del 9,3% en la UCI médica (15).

2.3 FACTORES DE RIESGO

Se han descrito situaciones clínicas que facilitan la aspiración de secreciones, aumentan la cantidad y patogenicidad de los microorganismos inoculados y disminuyen las defensas locales del tracto respiratorio e incluso la inmunidad sistémica, que suelen ligarse a alteraciones de los mecanismos defensivos del huésped (intrínsecas) y/o a manipulaciones diagnóstico-terapéuticas (extrínsecas) (16), (Tabla 2). Se incluyen en ellas las estancias hospitalarias prolongadas, las enfermedades del sistema nervioso central (SNC) o el uso de sedantes (que disminuyen el nivel de conciencia y los reflejos protectores de las vías aéreas superiores, o afectan a la deglución correcta), así como la edad avanzada, la uremia y el uso prolongado o inapropiado de antibióticos.

Otros factores predisponentes incluyen los hábitos tóxicos (alcoholismo, tabaquismo), la presencia de enfermedades crónicas (EPOC, diabetes mellitus), neoplasias hematológicas o tratamiento con quimioterapia, fallo respiratorio y nutrición enteral. Predisponen también el coma, cirugía mayor, malnutrición y el fracaso multiorgánico (Tabla 2). También la neutropenia, posición en decúbito supino y síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). Adicionalmente, la profilaxis de úlcera de estrés con bloqueadores de la histamina e inhibidores de la bomba de protones se asocia con un incremento en la colonización por microorganismos gramnegativos (G-) en el tracto digestivo. Finalmente, el uso de TET o sondas nasogástricas interrumpe las barreras naturales de las vías aéreas bajas, con alteración de los reflejos tusígeno y deglutorio.

Diversos autores han demostrado que la duración de la intubación endotraqueal y la necesidad de reintubación o la traqueostomía son factores de riesgo de neumonía nosocomial (17,18). Lo son también los tubos endotraqueales cuando las secreciones orofaríngeas se acumulan en la región subglótica, por encima del neumotaponamiento, pues contienen una carga

bacteriana elevada que incluye flora patógena hospitalaria y supone un inóculo elevado durante las microaspiraciones. De igual forma, también supone un riesgo de neumonía la manipulación de las tubuladuras del ventilador (19).

Tabla 2. Factores de riesgo para neumonía nosocomial

Factores intrínsecos	Factores extrínsecos
Enfermedades crónicas subyacentes	Traqueostomía
EPOC	Aerosoles
Otras enfermedades pulmonares	Hospitalización prolongada
Enfermedades del SNC	Antibioterapia prolongada/inadecuada
Enfermedades neuromusculares	Tratamientos del paciente
Diabetes mellitus	Antisecretores
Insuficiencia renal/diálisis	Citotóxicos
Tabaco y alcohol	Corticoides
Alteración del nivel de consciencia	Sedantes del SNC
Coma	Nutrición enteral
Sinusitis	Cirugía toracoabdominal complicada
Traumatismos craneoencefálicos	Posición en decúbito supino
Malnutrición (albúmina sérica <2,2 g/dl)	Transfusión de >4 U de hemoderivados

Colonización anormal orofaríngea	Sondas nasogástricas
Colonización gástrica	Mal control de la infección
Inmunodepresión	- No lavarse las manos
	- No cambiarse los guantes
	- No aislar correctamente a los pacientes

La NAVM se asocia a un claro aumento de morbilidad y de mortalidad (14,15, 20,21-28). Los pacientes con NAVM tienen, como ejemplo, una estancia en cuidados intensivos de 6 a 19 días mayor que los que no sufren esta complicación y la factura por su asistencia es considerablemente superior que en los pacientes sin este problema (29,30). La mortalidad de la NAVM se calcula entre el 18% y el 71% aunque no siempre es fácil diferenciar entre la mortalidad atribuible a la misma y aquellas condiciones en las que la NAVM es el acontecimiento final de una situación de por sí irreversible (14, 22, 23, 31).

3 ETIOPATOGENIA

El conocimiento de la etiopatogenia de la neumonía es fundamental para poder establecer unas medidas preventivas y un tratamiento adecuado. El primer paso para el desarrollo de la NAVM es la llegada de los microorganismos al pulmón. Una vez aquí estos se multiplican y al sobrepasar los mecanismos defensivos existentes a cada nivel producirán la infección.

En los pacientes intubados los microorganismos pueden alcanzar el pulmón por varias vías:

1. Microaspiración del contenido orofaríngeo
2. Inhalación de aerosoles que contienen bacterias
3. Diseminación hematológica desde un foco distante pulmonar.
4. Traslocación bacteriana desde el intestino isquémico al torrente sanguíneo y desde aquí al pulmón.

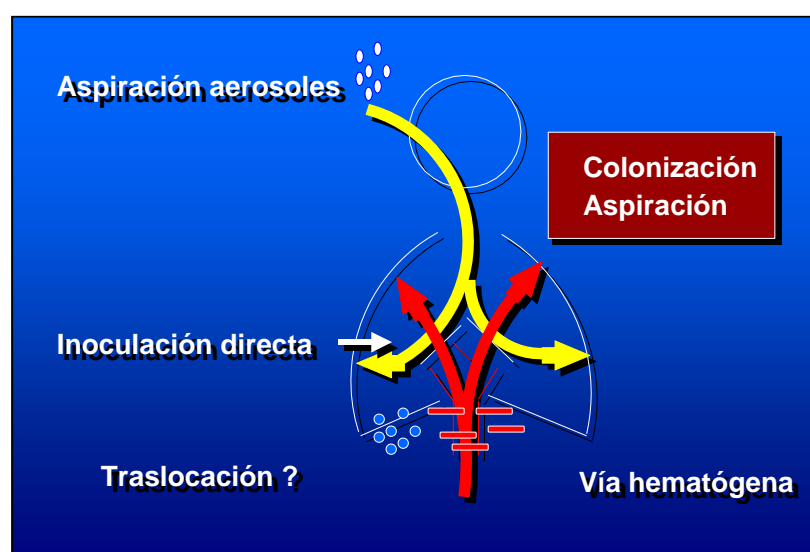


Figura 1: Patogenia de la neumonía bacteriana nosocomial (vías de adquisición)

3.1 ASPIRACIÓN A VÍAS RESPIRATORIAS INFERIORES

El escalón inicial de la NAVM, es la aspiración de contenidos contaminados a la vía respiratoria inferior. Los pacientes ventilados están especialmente predispuestos a la aspiración.

El tubo endotraqueal favorece la aspiración al evitar los mecanismos protectores de las vías respiratorias superiores (la glotis, el reflejo de la tos, y el

mecanismo de lavado mucociliar) y al permitir que las secreciones se acumulen en la parte superior de la traquea. Además, la intubación en sí misma aumenta el riesgo, como se ha demostrado en pacientes que requieren reintubación (4, 17, 18, 32).

En los tubos endotraqueales que permanecen colocados durante más de 24 horas se forman biopelículas orgánicas con una alta concentración de microorganismos. Mediante cultivos de las superficies internas de los tubos se ha podido demostrar una alta incidencia de bacilos gramnegativos y estafilococos. Durante las frecuentes maniobras de aspiración, estos microorganismos pueden fácilmente despegarse y desplazarse al tracto respiratorio inferior. Además, el alto flujo desarrollado por los ventiladores ayuda a su dispersión dentro del árbol respiratorio.

Se han descrito numerosos reservorios endógenos que pueden actuar como fuente de los patógenos pulmonares (orofaringe, traquea, cavidad gástrica, senos paranasales, placa dental, etc) pero la importancia relativa de alguno de ellos es confusa. A continuación se describen brevemente los mecanismos más importantes

Colonización orofaríngea

A diferencia de las personas sanas, los pacientes hospitalizados muestran un alto porcentaje de colonización de su orofaringe por microorganismos potencialmente patógenos (33-36).

Esto es debido a la modificación de las interacciones entre las bacterias y las superficies mucosas, a través de adhesinas que se unen a los receptores de la superficie mucosa del huésped. Normalmente la superficie luminal de la

orofaringe está recubierta de fibronectina, que proporciona una superficie de adhesión para los estreptococos orales que ejercerían una labor protectora por ocupación ecológica. La disminución de la fibronectina salivar que presentan a menudo los enfermos críticos, favorece la adherencia de otros microorganismos más patógenos como son *Staphylococcus aureus* y bacilos gramnegativos tanto fermentadores como no-fermentadores. (Figura 2)

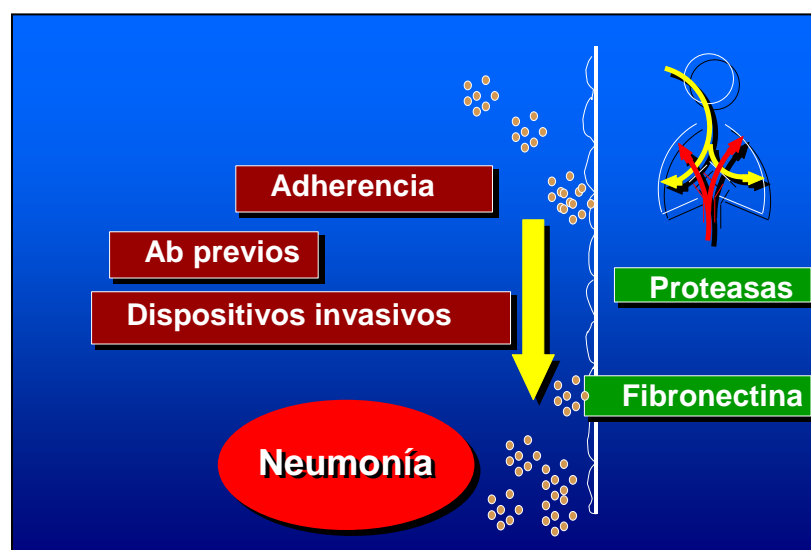


Figura 2: Factores que favorecen la colonización orofaríngea

Junto a ello, otros factores como el uso de antimicrobianos capaces de eliminar la microbiota habitual de las superficies mucosas constituyen otro elemento que da lugar a una proliferación de bacterias patógenas. La adherencia bacteriana también se ve influida por los niveles elevados de elastasa y el descenso de la cantidad de IgA en el esputo (37, 38).

Colonización gástrica

Existe la “hipótesis gástrica” de que los microorganismos colonizan el estómago, posteriormente el aparato respiratorio superior y finalmente son

aspirados a los pulmones (39-42). No está claro, sin embargo, si la colonización del estómago se produce debido a la migración retrógrada desde el tracto intestinal o por vía anterógrada desde la boca colonizada. El estómago en condiciones normales mantiene prácticamente su esterilidad debido a su pH ácido. Los principales factores de riesgo asociados con la colonización gástrica son la alcalinización, la presencia de bilirrubina en el contenido gástrico y la administración de nutrición enteral.

La alcalinización del contenido gástrico en los pacientes gravemente enfermos puede ser debida a una disminución intrínseca de la producción de ácido o bien al uso de antiácidos o sustancias antisecretoras. En varios estudios se ha demostrado la relación entre la alcalinización del contenido gástrico y la colonización por sobrecrecimiento de bacilos gramnegativos (39). Otro posible mecanismo es el sobrecrecimiento de microorganismos gingivales o periodontales que contaminan la saliva. Esta saliva, con gran cantidad de bacterias patógenas, es ingerida a un medio gástrico favorable y permite la proliferación y contaminación bacteriana del estómago.

La nutrición enteral es otra variable relacionada con la colonización gástrica. La mayoría de los nutrientes, administrados por sonda nasogástrica, tienen un pH relativamente elevado. Estudios clínicos e intervencionistas, dando dietas acidificadas o administrando la dieta en el yeyuno, han demostrado la relación entre la nutrición enteral y el sobrecrecimiento bacteriano en el estómago (43-45).

Sin embargo, y a pesar de todas estas evidencias de la importante colonización gástrica en el paciente grave, el papel del reservorio gástrico sigue estando cuestionado. En estudios que emplean sucralfato, que no afecta a la acidez gástrica, se obtienen resultados discrepantes. En algunos estudios

su uso se asocia con una menor colonización gástrica (46), pero en otro estudio aumenta la incidencia de infección y colonización en los pacientes que reciben antiácidos o sucralfato (47).

Las discrepancias entre estos resultados pueden explicarse por los patrones de colonización de los diferentes microorganismos, los diferentes tipos de población estudiada y el cambio de la microflora durante la hospitalización debida a la administración de antibióticos.

Otros reservorios

La placa dental también puede actuar como reservorio de bacilos gramnegativos (48). Los pacientes con gingivitis y los pacientes gravemente enfermos presentan una alta incidencia de bacilos gramnegativos y *S. aureus* en la placa dental.

La colonización de los senos también se relaciona con la colonización orofaríngea y el desarrollo de neumonía (49). La presencia de sinusitis es frecuente en el paciente gravemente enfermo. Los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de sinusitis son la intubación vía nasal y la presencia de sonda nasogástrica.

3.2 INHALACIÓN DE AEROSOLAS QUE CONTIENEN BACTERIAS

En esta vía, se produce la colonización del paciente a partir de reservorios externos, (como ventiladores, aerosoles o humidificadores),

manipulaciones (aspiración de secreciones) y técnicas invasivas (broncoscopia, intubación).

La contaminación bacteriana de los equipos de ventilación fue causante de varios brotes de NAVM hace varias décadas, sin embargo la mejora de las condiciones higiénicas ha restringido este mecanismo a brotes aislados. La condensación de agua en los circuitos de ventilación supone una fuente de riesgo (50). El uso de intercambiadores de calor y humedad disminuye la formación de condensados, pero su utilización no ha producido una disminución de la incidencia de neumonía frente al uso de sistemas que calientan el aire inspirado (51,52).

La manipulación incorrecta de los circuitos del ventilador, el uso de agua contaminada para llenar el reservorio, la falta de aplicación de una técnica aséptica cuando el sistema está abierto o la contaminación de la medicación (53-55), podrían intervenir en la patogenia de la NAVM.

3.3 DISEMINACIÓN HEMATÓGENA

Con menos frecuencia se puede desarrollar NAVM, a partir de otro foco infeccioso. Las infecciones extrapulmonares, complicación frecuente en pacientes con insuficiencia respiratoria, pueden afectar directamente a la capacidad pulmonar de eliminar las bacterias. De este modo, los pacientes con infecciones intraabdominales presentan un mayor riesgo para el desarrollo de NAVM. La isquemia intestinal puede favorecer la traslocación bacteriana intestinal con extensión a los ganglios linfáticos regionales y al hígado. Además, la acidosis y la malnutrición son enfermedades sistémicas que pueden afectar negativamente la inmunidad del huésped, favoreciendo el efecto inhibitor sobre la función de los macrófagos alveolares, la colonización

de la vía aérea inferior por *P. aeruginosa* y la traslocación bacteriana inducida por la endotoxemia (56).

3.4 TRASLOCACIÓN BACTERIANA

Esta hipótesis supone que la barrera funcional del tracto gastrointestinal se altera en los pacientes gravemente enfermos. Como consecuencia de esto se produce el paso de microorganismos del tracto intestinal al torrente circulatorio, provocando una bacteriemia primaria, una fungemia o incluso manifestaciones metastásicas (57).

4 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico fiable de la NAVM y de sus agentes causantes continúa siendo un reto a pesar del gran avance en el campo de las técnicas diagnósticas que se ha producido en los últimos años. La ausencia de una metodología universalmente aceptada, la carencia de un patrón de referencia inequívoco con el que comparar los resultados y la variabilidad de las técnicas utilizadas para obtener muestras respiratorias, han motivado la publicación de cientos de artículos sobre este tema en los últimos 20 años (58-62).

De forma tradicional, los criterios de sospecha de NAVM se han basado en la combinación de signos clínicos y radiológicos. Los criterios clínicos incluyen la fiebre, la leucocitosis o la presencia de secreciones purulentas. Posteriormente se añadieron otros criterios como el descenso de la PaO₂ o que los infiltrados sean persistentes para descartar algunas causas no infecciosas de infiltrados radiológicos. Varios estudios demuestran que estos

criterios no son seguros en el diagnóstico de neumonía cuando se compara con un “gold standard” como la histopatología post-mortem. Para intentar solventar los problemas asociados al diagnóstico clínico y radiológico, Pugin y colaboradores desarrollan un sistema de puntuación clínico de infección pulmonar, que ya mencionamos (3). En los pacientes críticos, los infiltrados radiológicos pueden estar originados por otras causas, infecciosas y no infecciosas, en especial atelectasias, edema de pulmón, derrame pleural, síndrome de distrés respiratorio del adulto, hemorragia alveolar o infartos pulmonares.

El diagnóstico microbiológico es fundamental a la hora establecer un diagnóstico etiológico fiable y un tratamiento precoz y adecuado en los pacientes con NAVM. Por este motivo, en los últimos años se han desarrollado diversos métodos para la obtención de muestras del tracto respiratorio inferior que, de manera general, pueden clasificarse como más o menos invasivos.

4.1 ASPIRADO ENDOTRAQUEAL

El aspirado endotraqueal es el método más sencillo de obtener secreciones respiratorias en el paciente ventilado. Presenta una sensibilidad de un 90%, y una especificidad del 73-93% utilizando métodos semicuantitativos (63-65).

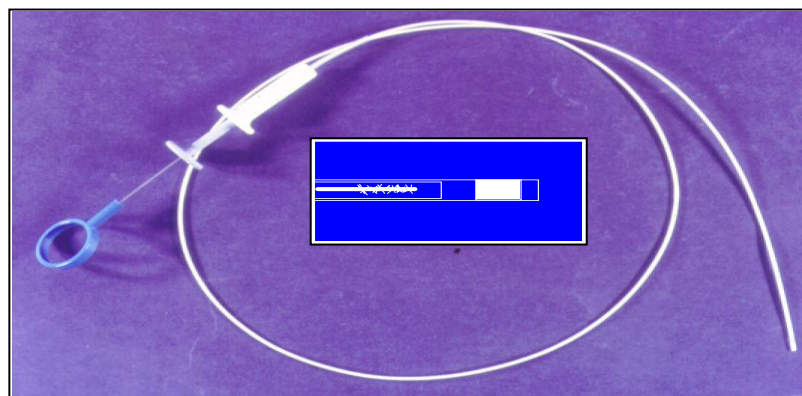
En la foto que aparece a continuación puede verse una muestra respiratoria, obtenida por aspirado endotraqueal.



4.2 CATÉTER TELESCOPADO

En 1979, *Winberly et al*, desarrollaron un método prometedor para obtener muestras no contaminadas del tracto respiratorio inferior que consistía en la superposición de varios catéteres concéntricos que supuestamente protegían de la contaminación del TRS.

Cuando se utiliza el catéter telescópado, se puede realizar también el estudio directo de las secreciones. La sensibilidad y especificidad de la tinción de Gram oscila entre el 20-100% y 95-100% respectivamente (66-68).



4.3 LAVADO BRONCOALVEOLAR (LBA ó BAL)

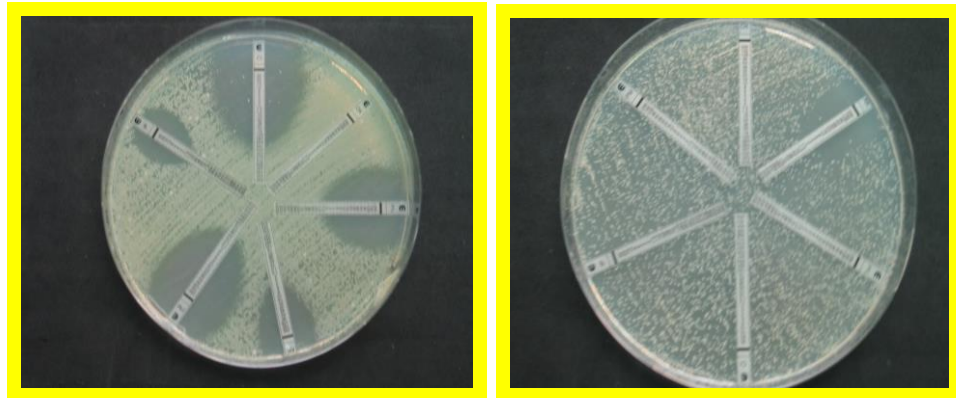
El BAL se realiza avanzando el broncoscopio hasta un bronquio subsegmentario (generalmente un bronquio de 3ª o 4ª generación) hasta que se ocluye la luz del mismo. El paso siguiente consiste en instilar distalmente alícuotas de 20 a 50 ml de suero salino estéril; seguidamente se aspira el contenido del bronquio distal. Existe una gran variabilidad, tanto en la sensibilidad como en la especificidad, que depende del tratamiento antibiótico previo, del tipo de población estudiada y del método aceptado como referencia (69-71).

4.4 BIOPSIA PULMONAR

Es una técnica muy invasiva que conlleva riesgos de neumotórax y/o accidentes hemorrágicos por lo que la mayoría de los autores no la consideran como de primera línea diagnóstica. Si bien, es cierto que evitaría los posibles contaminantes de la vía aérea superior y un estudio histopatológico complementario podría acercarnos al agente causal.

5 APROXIMACIÓN MICROBIOLÓGICA Y ETIOLOGÍA DE LA NAVM

La tinción de Gram y el antibiograma con tiras de E-test sobre muestra directa va asociado a un mejor impacto clínico, terapéutico, evolutivo y económico en los pacientes con NAVM (72-74).



Las técnicas moleculares

Los resultados de la aplicación de técnicas moleculares en el campo de las enfermedades respiratorias son prometedores, y se están logrando grandes avances para la detección oportuna de los agentes etiológicos. El cultivo bacteriano se considera la prueba de oro para el diagnóstico etiológico de estas infecciones. Sin embargo, el hecho de que los resultados de esta prueba no se obtengan antes de 24-48 horas hace que sea de especial interés el disponer de pruebas diagnósticas rápidas. La detección de agentes bacterianos mediante las técnicas de PCR en tiempo real han permitido recortar este tiempo a menos de 4 horas. Tienen, además, como ventaja, frente al cultivo bacteriano, la capacidad de detectar no sólo microorganismos viables sino también no viables. Así, se muestra como una prueba con mayor sensibilidad y VPN que el cultivo, puede identificar bacterias en casos con cultivos negativos, ya sea por existir una baja carga bacteriana o bien por haber sido pretratado el paciente con antibióticos empíricos antes de la recogida de la muestra (58, 75, 76).

ETIOLOGÍA DE LA NAVM

Está ampliamente demostrado que a partir de los 4 ó 5 días de hospitalización puede haber un cambio en la microbiota orofaríngea de los pacientes y aparecer microorganismos propios de la microbiota hospitalaria. Así podemos distinguir entre neumonía precoz (ocurre antes de los 4-5 días) y neumonía tardía (ocurre a partir de los 5 días) También deben tenerse en cuenta otros factores de riesgo (antibióterapia previa los 90 días anteriores; hospitalización previa; residencia en institución geriátrica; diálisis; inmunosupresión, etc.)

De acuerdo con esto, se pueden clasificar los pacientes en dos grandes grupos:

Grupo I:

Son aquellos pacientes sin factores de riesgo y con hospitalización menor de 5 días. Los microorganismos que potencialmente pueden aislarse son:

- *S. aureus* sensible a Meticilina
- Microorganismos anaerobios
- *Haemophilus influenzae*
- *Streptococcus pneumoniae*

Grupo II:

Se trata de pacientes con factores de riesgo u hospitalización previa igual o superior a 5 días. Los microorganismos que suelen aislarse son, a parte de aquellos propios del Grupo I, los siguientes:

Enterobacterias:

- *Enterobacter* spp.

- *E. coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus* spp.
- *Serratia marcescens*

Microorganismos potencialmente resistentes:

- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Acinetobacter* spp.
- *Citrobacter* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *S. aureus* resistente a Metilicina.

6 TRATAMIENTO

6.1 TRATAMIENTO EMPÍRICO DE LA NAVM

El tratamiento de la NAVM debe ser esencialmente precoz y adecuado a los microorganismos potencialmente causantes. Se ha demostrado, sin lugar a dudas, que las horas que un paciente con NAVM pasa sin tratamiento antibiótico o con tratamiento antibiótico inadecuado aumenta claramente la mortalidad (77-79).

Las guías terapéuticas internacionales (79-84), suelen aproximar el riesgo de tener microorganismos resistentes a antibióticos en base a varios criterios: la precocidad de aparición de la neumonía (precoz o tardía, mayor o menor de 5 días), la existencia de tratamiento antimicrobiano previo y otros factores del huésped que apuntan a la existencia de patógenos difíciles de tratar. Cuando ninguno de esos factores está presente (neumonía precoz o de bajo riesgo) la causa de la neumonía suele ser uno o más de los microorganismos que forman parte de la microbiota faríngea normal, tales como *S.pneumonia*. En esos pacientes no siempre es necesaria la terapia

combinada, ni es necesario añadir cobertura frente a *P.aeruginosa*, SAMR ni otros microorganismos difíciles de tratar. En general, se prescriben fármacos B-lactámicos tales como cefalosporinas de tercera generación o la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico.

Por el contrario, el tratamiento de la neumonía con alto riesgo de estar causada por microorganismos multiresistentes (tardía), con factores de riesgo del paciente o con factores epidemiológicos especiales requiere normalmente un tratamiento de muy amplio espectro donde dependiendo de todas las anteriores circunstancias se recurre a combinaciones de B-lactámicos de amplio espectro con o sin fluoriquinolonas y con o sin aminoglucósidos.

En unidades de cuidados intensivos donde son frecuentes los microorganismos multiresistentes (MDR) o extra resistentes (XDR), hay que recurrir con frecuencia a combinaciones que pueden incluso incluir a fármacos tan tóxicos e indeseables como la colistina IV.

Dada la complejidad de esta situación, es obvio recordar la necesidad de obtener muestras microbiológicas adecuadas antes del inicio de este tratamiento y antes del cambio de ellos, con el fin que se pueda desescalar alguno de estos tratamientos ante la confirmación etiológica.

Las combinaciones de fármacos en fase empírica tienen exclusivamente la indicación de la cobertura de espectro y raramente la asociación de dos fármacos activos frente a un microorganismo determinado es superior a la administración de uno solo (79).

A continuación, se detalla el esquema de tratamiento empírico que se ha adoptado en nuestra institución teniendo en cuenta la etiología de las UCIs y los factores de riesgo:

GRUPO	MICROORGANISMO MÁS FRECUENTE	REGIMEN EMPÍRICO MÁS HABITUAL
Grupo I (comienzo precoz) < 5 días ingresado y No antibióticos previos	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> (SASM) Enterobacterias	Ceftriaxona 2g/24 h iv ó Levofloxacino 500mg/ 12-24 h iv ó Ertapenem 1g/24 h iv
Grupo II A (comienzo tardío) > 5 días ingresado y/o Con factores de riesgo (antibioterapia previa los 90 días anteriores; hospitalización previa; residencia en institución geriátrica; diálisis; inmunosupresión, etc.)	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i> <i>S. maltophilia</i> Enterobacterias(BLEE) *En pacientes pre-tratados con alguno de estos fármacos conviene elegir entre las alternativas	β-lactámico inhibidor de β-lactamasa (<i>Piperacilina-Tazobactam</i> 4,05g/6h) ó Carbapenem anti-Pseudomonas (<i>Imipenem</i> 1g/8h , <i>Meropenem</i> 1g/8h) ó Cefalosporina anti-Pseudomonas (<i>Cefepima</i> 1-2g/8-12h, <i>Ceftazidima</i> 2g/8h) + Fluoroquinolona anti-Pseudomonas (<i>Ciprofloxacino</i> 400mg/8h, <i>Levofloxacino</i> 750mg/24h) ó Aminoglucósido (<i>Amikacina</i> 20mg/kg/24h)
Grupo II B Prevalencia elevada de SARM	<i>S. aureus</i> (SAMR)	Tto. Del Grupo II A + <i>Linezolid</i> 600 mg/12h ó <i>Vancomicina</i> 2g/24h

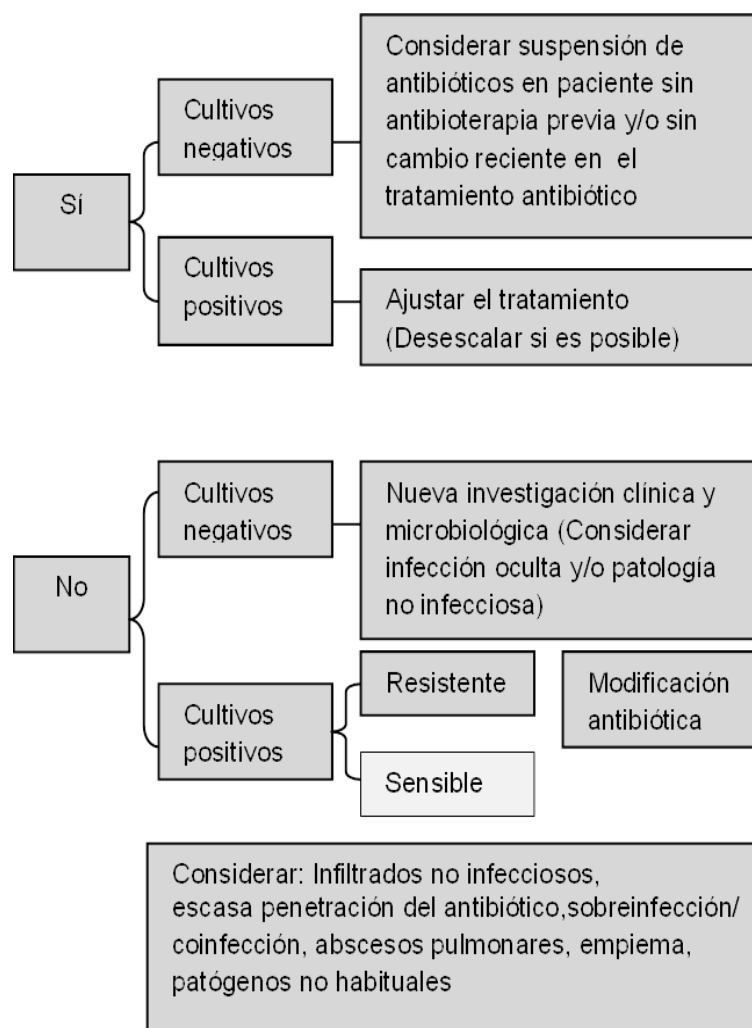
6.2 TRATAMIENTO GUIADO

El paso lo antes posible de un tratamiento empírico a un tratamiento ajustado a la etiología de la neumonía de un paciente se considera hoy un hecho esencial. Esa información con algunas técnicas modernas y para algunos patógenos puede producirse en menos de 24 horas e incluso durante el propio turno de trabajo en el que se envió la muestra a Microbiología. Un buen ejemplo, de lo que decimos es la posibilidad de suspender tratamientos dirigidos frente a SAMR en base a técnicas moleculares tanto en muestras del tracto respiratorio inferior como en muestras de colonización nasal (58, 62, 85).

En nuestro propio grupo, se ha demostrado que la tinción de Gram y la realización de un antibiograma rápido sobre secreciones directas con tiras de E-test permite dar una información a las 18 horas con clara identificación etiológica y con datos de sensibilidad altamente fiables (74). Utilizando técnicas más convencionales esa información puede llegar al clínico entre los días +2 y +4.

Lo que está claro es que a las 24- 48 horas se ajustará el tratamiento según la identificación microbiológica y la sensibilidad antimicrobiana con E-test sobre muestra directa.

A las 72 horas se vuelve a re-evaluar en función a la respuesta clínica del paciente y al resultado de los cultivos, como indica el siguiente algoritmo:



En el momento presente la presencia de algunos microorganismos causantes de NAVM prácticamente pan-resistentes a los antibióticos conocidos ejemplifica la necesidad de la ejecución diagnóstica rápida que hemos propuesto.

Las recomendaciones de nuestra institución se detallan a continuación:

<p style="text-align: center;">TRATAMIENTO GUIADO ANTIMICROBIANO</p> <p style="text-align: center;"><u>NAVМ por <i>P.aeruginosa</i></u></p> <ul style="list-style-type: none">▪ No existe evidencia de que la asociación de dos fármacos activos sea superior a un fármaco único.▪ Se prefieren los Beta-lactámicos.▪ Debe evitarse al máximo el uso de aminoglucósidos <p style="text-align: center;"><u>NAVМ por <i>A.baumannii multiR</i></u></p> <ul style="list-style-type: none">▪ <i>Sulbactam</i> (0,5-1g) cada 6h o <i>colistina</i> (5mg/kg/día IV, repartido en 3 dosis). Equivalencia 1 millón UI= 80 mg)▪ Alternativas (SEGÚN ANTIBIOGRAMA) <i>Imipenem</i>, <i>Sulbactam</i> + <i>Imipenem</i>. Si no hay otra alternativa <i>Tigeciclina</i> (100 mg la primera dosis y posteriormente 50 mg/12 horas, IV). <p style="text-align: center;"><u>NAVМ por Enterobacterias con BLEE</u></p> <ul style="list-style-type: none">▪ <i>Imipenem</i>, <i>meropenem</i> o <i>ertapenem</i>▪ <p style="text-align: center;"><u>NAVМ por <i>S. aureus</i> resistente a metilicina</u></p> <ul style="list-style-type: none">▪ <i>Linezolid</i> ó <i>Vancomicina</i>

6.3 DURACIÓN DEL TRATAMIENTO DE NAVM

No existe una duración exacta del tratamiento de la NAVM. La duración debe ser individualizada de acuerdo a la gravedad del paciente, el agente etiológico y la respuesta clínica.

Si la evolución clínica es favorable y el agente etiológico pertenece a la flora endógena primaria, la *American Thoracic Society* (ATS) recomienda de 7

a 10 días de tratamiento. Frente a microorganismos multirresistentes, sobre todo bacilos Gram negativos no fermentadores, puede usarse una pauta más prolongada.

En cualquiera de las situaciones, la evolución del paciente es fundamental a la hora de suspender el tratamiento antibiótico. La resolución del cuadro clínico: desaparición de la fiebre, descenso de leucocitosis, mejoría del intercambio gaseoso, disminución de los niveles de procalcitonina y erradicación de los microorganismos en sucesivos cultivos son los indicadores más fiables. En conjunto, a partir de una semana de tratamiento, deberían normalizarse estas constantes.

No se recomienda aumentar innecesariamente el uso de antibióticos, ya que se favorece la aparición de efectos secundarios, incluso el riesgo de toxicidad y la emergencia de microorganismos multirresistentes, así como el gasto económico del proceso (80).

Un meta-análisis (86), que incluye 4 estudios randomizados donde se compara 7-8 días frente a 10-15 días encuentra que no existen diferencias en cuanto a mortalidad (OR = 1,20; 95% CI, 0.84-1.72; p=0,32), entre ambos grupos.

Además, en los pacientes con tratamiento empírico con sospecha de NAVM, en el caso de que los cultivos sean negativos se pueden suspender los antibióticos, ya que se ha demostrado que la evolución de estos pacientes es igual que en los que no se suspende (80, 87).

7 MEDIDAS PREVENTIVAS

7.1 MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Higiene de manos

Las infecciones relacionadas con la atención sanitaria afectan cada año a cientos de miles de pacientes en todo el mundo. Son consecuencia involuntaria de dicha atención, y a su vez ocasionan afecciones más graves y hospitalizaciones más prolongadas. La higiene de manos es la medida primordial para reducir dichas infecciones (88).

La introducción de soluciones alcohólicas ha reducido las infecciones relacionadas con la atención sanitaria (89-91).

Precauciones de barrera

El uso de guantes y batas protectoras disminuye la difusión de algunas infecciones causadas por microorganismos resistentes a los antibióticos, tales como las causadas por *S. aureus* resistente a meticilina (SAMR) y enterococos resistentes a vancomicina (1).

Posición semisentada del paciente

La posición semisentada (30-45°) disminuye de manera significativa el reflujo gastroesofágico y la posterior aspiración, sobre todo en pacientes

con nutrición enteral. Por tanto, siempre que no existan contraindicaciones, esta posición deberá adoptarse (92-95).



Intubación oral (no nasal)

Se debe evitar la intubación nasal prolongada (más de 48 horas) por la asociación entre sinusitis y NAVM. Varios estudios han encontrado una clara asociación entre estas dos entidades, sugiriendo que la aspiración de las secreciones infectadas que se originan en los senos paranasales puede desembocar en el desarrollo de neumonía. Estas investigaciones también sugieren que la principal vía de intubación sea la vía oral y no la nasofaríngea (49).

Mantenimiento de los circuitos del ventilador.

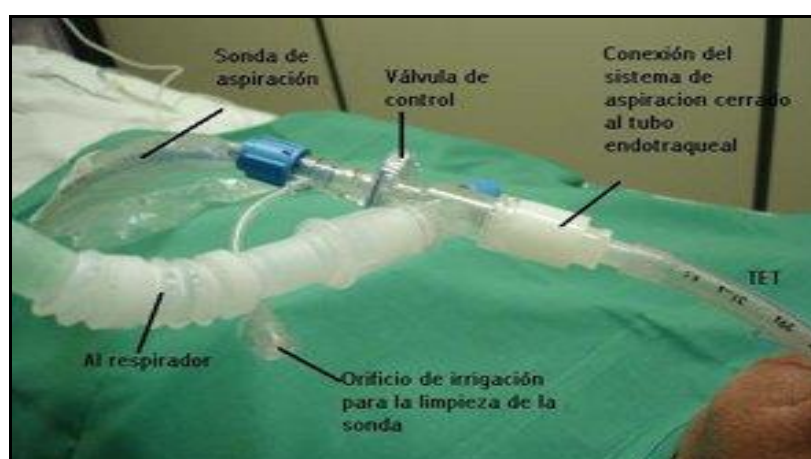
El cambio rutinario de los circuitos del ventilador no aporta ninguna ventaja en la prevención de la NAVM (96).

La monitorización regular de los circuitos del ventilador para quitar el condensado acumulado en los tubos del ventilador parece ser importante en la prevención de la neumonía (50). Esto se relaciona con las altas

concentraciones de bacterias en este condensado, que puede aspirarse directamente en las vías aéreas del paciente.

Aspiración de secreciones con sistemas cerrados o abiertos

La aspiración endotraqueal es esencial y es una medida habitual en pacientes que requieren ventilación mecánica. Normalmente, se utilizan dos tipos de catéter de aspiración, un sistema abierto de único uso y un sistema cerrado, multiuso. Un meta-análisis que incluye 1.272 pacientes compara la efectividad del sistema de aspiración cerrada frente a la abierta y su efecto en la NAVM, no encontrando diferencias significativas en cuanto a NAVM, estancia en UCI ni en mortalidad (97). La única ventaja de los sistemas cerrados es que evitan la desconexión del respirador, y por lo tanto de hipoxemia y evita la transmisión cruzada. Actualmente no se recomienda por su coste y en algunos estudios se ha encontrado mayor colonización (98, 99).



Prevención de la formación de biopelícula

Otra estrategia que ha sido propuesta para reducir el riesgo de NAVM es retirar el biofilm dentro del interior del tubo endotraqueal. Un dispositivo con un balón (Mucus Shaver; National Institutes of Health, Bethesda, MD) fue diseñado para retirar el biofilm. Sin embargo los estudios que hay se han realizado en ovejas (100), no miden la NAVM y de momento no se puede hacer ninguna recomendación al respecto de su aplicación a humanos

Humidificación con intercambiadores de calor y humedad

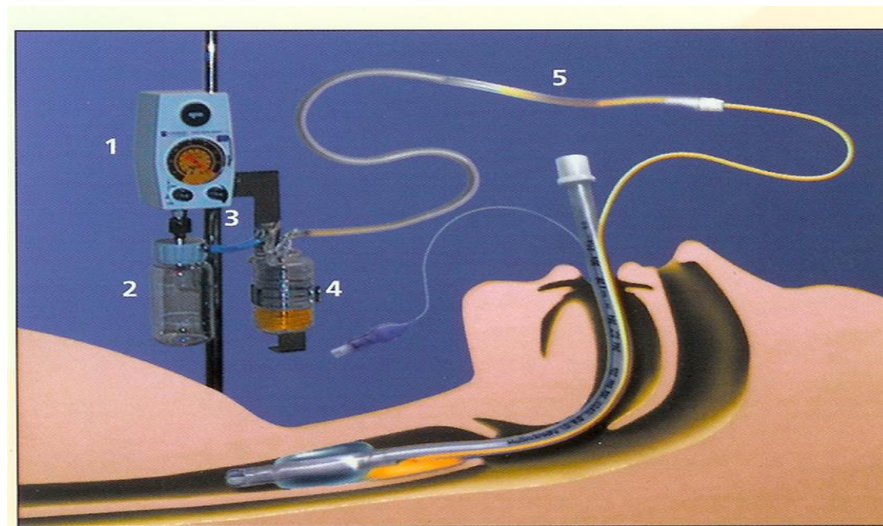
En las diferentes guías la recomendación en cuanto al uso de intercambiadores de calor-humedad o sistemas de calor (HH), ha sido diferente. Las guías canadienses, ATS y CDC (1, 101) recomiendan, en base a 7 estudios aleatorizados el uso de intercambiadores de calor-humedad, dado que reducen la colonización bacteriana del circuito del respirador (aunque no han demostrado una reducción en la incidencia de NAV). Las guías Europeas de 2009 concluyen que no se puede hacer una recomendación en cuanto al tipo de humidificación en base a reducir la incidencia de NAVM (102).

En un metanálisis realizado para conocer el impacto de los diferentes tipos de humidificación (103) no se encuentra una reducción del riesgo de NAVM (OR 0,85 IC95% 0,62-1,16) con ninguno de los tipos de humidificadores utilizados. Los humidificadores tipo intercambiador calor-humedad tienen un menor coste, se utilizan mayoritariamente en todas las unidades y su empleo es sencillo.

Aspiración de secreciones subglóticas

Las secreciones acumuladas entre el neumotaponamiento y las cuerdas vocales, pueden emigrar hacia la traquea, aumentando la colonización traqueal y favoreciendo el desarrollo de NAVM. La aspiración de las secreciones subglóticas, con la utilización de tubos endotraqueales diseñados especialmente para ello, disminuye la incidencia de NAVM (104).

Si no se mantiene una presión adecuada en el balón del neumotaponamiento, se produce la aspiración de las secreciones a su alrededor. Existe un mayor riesgo de aspiración y por tanto de NAVM cuando la presión del balón es menor de 20 cm H₂O. Por ello, mantener la presión del balón entre 20-25 cm H₂O es un método, sencillo, de bajo coste y eficaz para la prevención de la NAVM (105).



Tubos recubiertos de plata

La presencia de iones de plata disminuye la adherencia de las bacterias a las paredes de los tubos endotraqueales, con lo que disminuye su concentración y la formación de biofilm (106).

Un estudio aleatorizado (107), concluye que el grupo de pacientes que utilizó tubos endotraqueales impregnados en plata presentó un menor número de NAVM, aunque no se encontraron diferencias en mortalidad, estancia en UCI, estancia hospital ni días de VM. En el estudio de Li et al (108), que incluye 1.630 pacientes de 2 ensayos randomizados demuestran que aunque estos tubos consiguen disminuir la incidencia de NAVM, su extra-coste (109), y las limitaciones de ambos estudios no permite recomendar actualmente los tubos recubiertos de plata.

Camas cinéticas

El objetivo de esta terapia es producir el cambio de posición del paciente para ayudar al aclaramiento de las secreciones procedentes del pulmón. Se utilizan camas con sistemas que permiten la oscilación lateral de los enfermos, fundamentalmente politraumatizados. Existen dos meta-análisis del impacto de las camas cinéticas en la prevención de NAVM (110,111), y aunque encuentran una reducción en la NAVM, no encuentran diferencias en los días de VM, estancia o mortalidad. Su utilización como medida preventiva no se recomienda por su elevado coste y porque su eficacia no ha sido bien demostrada.

7.2 MEDIDAS FARMACOLÓGICAS

Profilaxis de las úlceras de estrés

Los pacientes sometidos a ventilación mecánica tienen un riesgo importante de desarrollar hemorragia digestiva alta (HDA) secundaria a úlceras de estrés (112, 113), y por ello se recomienda su profilaxis con tratamiento farmacológico. Existen diferentes grupos de fármacos para prevenir las úlceras de estrés: antiácidos (hidróxido de aluminio), antagonistas de los receptores histamínicos tipo H2 (cimetidina, ranitidina y famotidina), protectores de la mucosa gástrica (sucralfato y almagato) e inhibidores de la bomba de protones (omeprazol). Aunque en algunos estudios (114-116), los bloqueadores H2 y antiácidos conllevan un aumento de la incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica respecto al sucralfato, en otros estudios no hubo diferencias (117, 118). La elección de la mejor alternativa para la profilaxis de las úlceras de estrés depende de factores relacionados con el paciente (presencia o ausencia de sonda nasogástrica), el riesgo potencial de efectos secundarios y los costes. Por todo ello, aún no existe consenso sobre la pauta farmacológica a seguir para la prevención de la hemorragia digestiva alta secundaria a úlceras de estrés.

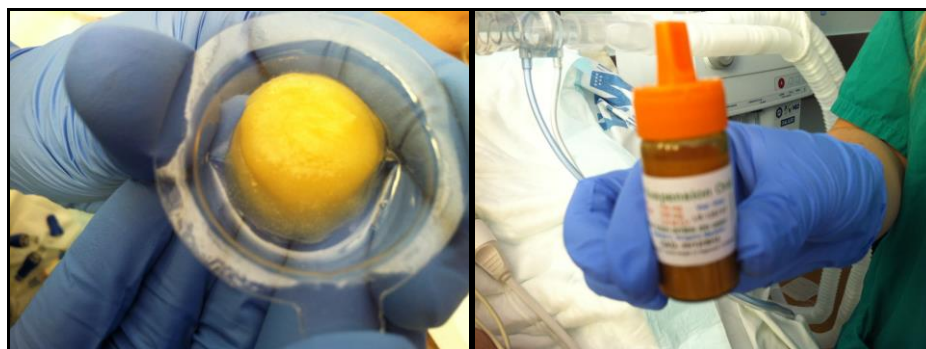
Higiene bucal con clorhexidina

Se acepta que la aspiración de microorganismos que forman parte de la placa dental y de la flora orofaríngea se relacionan con el desarrollo de NAVM. Por tanto, la disminución de su concentración con un antiséptico como la clorhexidina, con actividad frente a bacterias grampositivas y gramnegativas y frente a algunos hongos, podría ser eficaz en la prevención de la NAVM (119).



Descontaminación selectiva del tracto digestivo (DSD).

Consiste en la aplicación de antibióticos tópicos en orofaringe y por sonda nasogástrica y un ciclo corto de cefalosporina por vía intravenosa. La DSD pretende prevenir el desarrollo de infecciones endógenas, es decir precedidas por un estado de portador del tracto digestivo (desde orofaringe hasta recto), mediante la aplicación tópica en orofaringe y tubo digestivo de una mezcla de antimicrobianos no absorbibles. No tiene efecto sobre las infecciones exógenas, en las que la infección se desarrolla por inoculación directa. Es la medida preventiva con mayor número de ensayos clínicos (n=60) y metaanálisis (n=5) y con mayor efecto sobre la incidencia de NAVM, reduciendo su aparición en algo más de un 70%. Además, es la única medida preventiva de NAVM que se asocia a una reducción significativa de la incidencia de bacteriemia. Algunos estudios han sugerido un incremento de la selección de patógenos multirresistentes mientras que en otros, en los que los pacientes reciben el protocolo completo de DSD, se reducen significativamente (120, 121). Su aplicación en la práctica clínica es compleja ya que requiere de la colaboración entre servicios (microbiología, farmacia y UCI), por lo que hasta el momento está poco introducida en las UCIs. Por todo ello, la medida podría ser considerada siempre que se estandarice su aplicación (recomendación fuerte).



Ciclo corto de antibiótico intravenoso

El componente iv, un ciclo corto de una cefalosporina, fue añadido al régimen de antimicrobianos tópicos para prevenir la infección primaria endógena en pacientes politraumatizados. Este tipo de infección es particularmente frecuente en pacientes con descenso del nivel de consciencia, que desarrollan infección respiratoria precozmente (< 5 días) tras la intubación. Concretamente se trata de la población de pacientes críticos que requieren intubación endotraqueal y ventilación mecánica por trauma grave, accidente cerebrovascular agudo (ACVA), intoxicaciones del sistema nervioso central, etc. En un grupo de pacientes intubados por ACVA o trauma craneoencefálico grave, 2 dosis de cefuroxima 1,5 g/12 h redujo la incidencia de NAVM del 36 al 18%(122). En un estudio se demostró que tres dosis de ceftriaxona, 2 g/24 h, se asocian a una reducción de neumonía primaria endógena del 51,3 al 14,3% (123). Por lo tanto, esta medida podría estar particularmente indicada, similar al concepto de la profilaxis quirúrgica, en pacientes con alto riesgo de infección respiratoria precoz (trauma, TCE, post- parada cardiorespiratoria, accidente cerebrovascular agudo, etc.) y no tiene efecto sobre la incidencia de infección tardía, resistencias, mortalidad, ni parámetros de morbilidad. Es

de fácil aplicación pero limitada a un subgrupo de pacientes con disminución de consciencia previo a la intubación.

Antibióticos inhalados.

El empleo de antibióticos inhalados para prevenir la NAVM se viene estudiando desde los años 70 (124). Actualmente ha resurgido el interés en esta vía de administración de antibióticos como tratamiento coadyuvante de la NAVM, particularmente en casos de etiología por microorganismos multiresistentes en los que podría ser conveniente alcanzar altas concentraciones locales. Esta vía de administración está actualmente reservada, fuera de indicación aprobada, a poblaciones de pacientes muy seleccionados, como pacientes con fibrosis quística, prevención de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* con pentamidina inhalada, o la nebulización de anfotericina B en pacientes con trasplante de pulmón. La colistina ha sido empleada durante brotes epidémicos e infección por *Acinetobacter* spp. y *Pseudomonas aeruginosa* multiresistentes con el objetivo de reducir o erradicar la colonización traqueobronquial. La falta de datos clínicos en la prevención de la NAVM no permite recomendar esta medida.

ALGUNAS CARENCIAS DE LITERATURA

Tras la implantación de la ventilación mecánica y el reconocimiento de la neumonía asociada a la misma como una de sus complicaciones mayores, una gran parte del impulso de investigación se ha centrado en los procedimientos diagnósticos y en los métodos terapéuticos. No ha sido hasta recientemente que el énfasis de la investigación en el campo de la NAVM se ha centrado en la prevención. Las grandes lagunas que la investigación en prevención ha tenido derivan, a nuestro juicio, de varios factores. El primero, es la dificultad de investigar el valor de medidas individuales cuando con frecuencia son difíciles de aislar de un contexto global de cambios. También, ha sido un problema que, con frecuencia, la investigación en este terreno no se ha hecho por equipos multidisciplinarios sino por grupos de profesionales con una visión más o menos fragmentada del conjunto del fenómeno. Otro problema deriva de las poblaciones en las que se obtienen los datos, que distan de ser uniformes en sus factores de riesgo y sus circunstancias. Un ejemplo constante es el de extrapolar datos obtenidos en UCIs de politrauma o UCIs médicas o UCIs mixtas a situaciones tan particulares como son las de los pacientes que ocupan las UCIs monográficas de Cirugía Cardíaca Mayor.

Uno de los medios difícilmente discutible en la aproximación a la prevención de la NAVM es, sin duda, la educación médica. Dicho y aceptado lo anterior, la literatura tiene, a nuestro juicio, grandes lagunas en el contenido específico de dicha educación, las formas mejores de proporcionarla, los colectivos a los que debe ir dirigida, su frecuencia y su impacto en el nivel de conocimiento. Los conocimientos del personal que atiende a los pacientes con ventilación mecánica no son bien conocidos y los resultados existentes en la literatura son muy variables (125-127). Además, parten, en general, de situaciones donde se producen errores mayores en su aplicación y de instituciones con situaciones malas de

partida, lo que hace más fácil la obtención de resultados satisfactorios (128-130). No hemos logrado encontrar estudios que valoren el estado de conocimientos, tanto de médicos como de enfermeras, que atienden a pacientes con ventilación mecánica. Echamos de menos la existencia de parámetros cuantitativos y objetivos de valorar dicho conocimiento que puedan servir de base para medir con mayor precisión el impacto de la educación continuada aplicada. Por otra parte, es deseable conocer las lagunas que puedan existir en una institución entre conocimientos intelectuales y conocimientos aplicados.

Admitida como primera causa de infección pulmonar en el ventilado mecánico la aspiración de secreciones con gran contenido bacteriano procedente de la orofaringe y del tracto respiratorio superior no es sorprendente que una parte de las medidas preventivas se hayan centrado en disminuir y minimizar dicho proceso. Esas medidas han consistido básicamente en la aspiración de secreciones orofaríngeas y en la aspiración de secreciones endobronquiales por medio de la aspiración endoluminal. Un hecho conocido es el de la eficacia parcial del procedimiento de neumotaponamiento convencional que permite el paso de una importante cantidad de secreciones en el espacio que se produce entre manguito y pared traqueal. El diseño de tubos que permiten el drenaje subglótico de las secreciones ha sido un avance de interés en los últimos años, pero la eficacia de la aspiración subglótica se ha visto cuestionada por estudios con importantes defectos de diseño, aplicados a poblaciones no uniformes y se ha ensombrecido con la duda de algunos efectos indeseables causados por presiones elevadas en el neumotaponamiento cuando se pretende un sellado mejor o por el daño en la traquea debido a la presión en la aspiración subglótica (104, 131-134). La medida, pese a su recomendación por el CDC dista de estar implantada de una forma generalizada (11, 12).

Nosotros concretamente encontramos muy poca información y datos discrepantes en la utilización de aspiración subglótica en la particular población sometida a CCM (135, 136).

Si como acabamos de ver, existen limitaciones importantes en las medidas no farmacológicas de prevención de la NAVM, el tema tiene todavía carencias mayores en lo referente a la prevención con medidas farmacológicas habitualmente, dirigidas a limitar la proliferación y el desarrollo bacteriano. La higiene bucal con clorhexidina por ejemplo, sigue siendo una medida que pese a su frecuente administración continúa siendo discutida.

La discusión del valor de la descontaminación selectiva digestiva (DSD) con antibióticos tópicos ha durado más de una década. Se ha discutido fundamentalmente su eficacia en disminuir la incidencia de NAVM, su capacidad más dudosa de disminuir la mortalidad y el riesgo del desarrollo de resistencias bacterianas con el uso tópico de antibióticos (26,137,138). Hoy sin embargo, la disminución de incidencia de NAVM con esta medida parece fuera de duda y el riesgo de resistencia bacteriana no ha sido probada en centros con usos prolongados con esta medida durante muchos años. Una de los componentes potencialmente más eficaces de la DSD es el uso breve y recortado de ceftriaxona sistémica. Los datos disponibles con DSD se han centrado muy preferentemente en UCIs mixtas o post-traumáticas donde las situaciones pueden ser muy distintas de las que ocurren en CCM. En pacientes con CCM, la incidencia de NAVM en pacientes que permanecen ventilados > 48 horas se aproxima al 50% y la mortalidad en los que la sufren puede alcanzar a casi la mitad de los enfermos (32). Con los fundamentos anteriores, fuimos incapaces de encontrar estudios sobre el valor del uso sistémico con pautas cortas de

antimicrobianos de amplio espectro en la evitación o retraso de la NAVM en poblaciones con alto riesgo para la misma tras CCM (123,139,140).

Como ya comentamos anteriormente, la introducción de medidas para la prevención de NAVM se estudia normalmente en situaciones de diseño experimental con la aplicación de un bundle en el que se incluyen medidas educativas y no educativas (141-145). No hemos encontrado buenos ejemplos de la aplicación de “bundles” de medidas con carácter secuencial y no simultáneo. Tampoco hemos encontrado datos sobre la aplicación con este carácter secuencial de un “bundle” de medidas al conjunto de las UCIs de adultos de un hospital general de gran dimensión.

Las anteriores reflexiones sobre algunas carencias de la literatura en la prevención de la NAVM constituyen el fundamento de los objetivos que se marca esta tesis y que se detallan a continuación.

OBJETIVOS

PRIMER OBJETIVO:

Evaluar los conocimientos de las Recomendaciones Internacionales sobre prevención de NAVM del personal sanitario dedicado al cuidado de pacientes en Cuidados Intensivos en un Hospital General.

SEGUNDO OBJETIVO:

Estudiar el papel de la aspiración subglótica como técnica para la prevención de la NAVM en pacientes sometidos a Cirugía Cardíaca Mayor, su coste, eficacia y seguridad.

TERCER OBJETIVO:

Evaluar el papel de un programa de anticipación terapéutica en pacientes que tras Cirugía Cardíaca Mayor siguen bajo Ventilación Mecánica más de 48 horas después de su salida de quirófano y que constituyen el grupo de alto riesgo para desarrollar NAVM.

CUARTO OBJETIVO:

Estudiar el papel de un conjunto (paquete) de medidas introducidas secuencialmente en la prevención de NAVM en pacientes sometidos a Cirugía Cardíaca Mayor.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN POR OBJETIVOS

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

PRIMER OBJETIVO

EVALUAR LOS CONOCIMIENTOS DE LAS RECOMENDACIONES INTERNACIONALES SOBRE PREVENCIÓN DE NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA DEL PERSONAL SANITARIO DEDICADO AL CUIDADO DE PACIENTES EN CUIDADOS INTENSIVOS EN UN HOSPITAL GENERAL.

INTRODUCCIÓN

La neumonía asociada a Ventilación mecánica (NAVVM) es la infección más frecuente de los pacientes de Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) (11,12,146-149) y se asocia con mayor estancia en la UCI y mayor morbilidad y mortalidad (11,12,31,150). La prevención de NAVVM es más coste-efectiva que el tratamiento, y muchas guías recomiendan medidas para disminuir la incidencia de NAVVM (1,101,102,151-154). La mayoría de las guías incluyen educación continuada (128,155,156), aspiración subglótica continua de secreciones (104), posición semisentada (85, 93,151,157-160), higiene oral con clorhexidina (119),y descontaminación selectiva digestiva (26, 149, 161-164).

Los conocimientos sobre las guías y recomendaciones para la prevención de NAVVM entre trabajadores sanitarios ha sido estudiada poco frecuentemente y casi exclusivamente en enfermeras. La relación entre

conocimientos y práctica clínica diaria no ha sido bien comparada (127, 165-167).

Nuestro objetivo fue evaluar y comparar el conocimiento de médicos, enfermeras y estudiantes en las UCIs de adultos, sobre las recomendaciones para la prevención de NAVM y su adherencia a las mismas.

MATERIAL Y METODOS

Nuestra institución es un hospital de referencia con aproximadamente 1.550 camas y entre 50.000 y 60.000 ingresos anuales. Se dispone de 3 UCIs de adultos (médica, quirúrgica y cirugía cardíaca) con un total de 58 camas.

Trabajadores sanitarios participantes

Toda la plantilla de médicos, enfermeras y estudiantes de las 3 UCIs fueron invitadas a participar en el estudio y completar el cuestionario (Tabla 1). Como los fisioterapeutas respiratorios solo atienden a pacientes no ventilados o pacientes crónicos ventilados (traqueostomía), no se incluyeron en el estudio. El comité de Ética de nuestra institución aprobó el estudio. Nosotros hicimos 10 preguntas relacionadas con los conocimientos de la prevención de NAVM. Cada pregunta incluyó 5 posibles respuestas. Una respuesta correcta puntuaba 1, siendo la puntuación máxima de 10 puntos y la mínima de 0 (Tabla 2). Una respuesta equivocada no afectaba a la negatividad de la puntuación.

El cuestionario de conocimientos fue elaborado y discutido por todos los autores e internamente evaluado por un panel de expertos sobre NAVM de nuestra institución, siguiendo las recomendaciones internacionales (ISO 9001:2008). Las respuestas correctas se basaron en las guías internacionales y fueron cuidadosamente discutidas por el panel de expertos (1,101,151,154). Las preguntas se contestaron de acuerdo a las diferentes guías, aunque los argumentos fueron generalmente sostenidos por la mayoría de ellos. Cuando hubo discrepancias entre las guías, tal es el caso de la Descontaminación Selectiva Digestiva (DSD), se consideró como correcta la opción más común.

Nosotros seguimos la misma evaluación para el cuestionario de la práctica clínica real, pero excluimos tanto a estudiantes de medicina y de enfermería, por no tener responsabilidad alguna en las decisiones sobre estos procesos. La Tabla 2, recoge el cuestionario y sus posibles respuestas. Este cuestionario fue elaborado y validado de la misma forma que el cuestionario de conocimientos.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas aparecen con su frecuencia y distribución. Las variables cuantitativas se recogen como la mediana y el rango intercuartílico. Las variables continuas de distribución no normal fueron comparadas usando el test de Mann-Whitney. El test exacto de Fisher o χ^2 se usó para comparar variables categóricas. El nivel de significación fue establecido con una $p < 0.05$ para todos los tests. El análisis estadístico fue realizado con el programa estadístico SPSS 14,0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) y Stata 9,0.

Nosotros usamos el test de Pearson para correlacionar el “score” de conocimientos con el de la práctica clínica entre enfermeras y médicos.

RESULTADOS

El cuestionario fue completado por 167 de los 257 trabajadores de las UCIs que fueron invitados a participar. (65,0%). La distribución fue la siguiente: 32 médicos (59,3%), 108 enfermeras (61,4%), y 27 estudiantes (100%) (Tabla 1). De los médicos, 10 fueron intensivistas y 22 anestesiistas.

El consentimiento a participar fue significativamente diferente entre estudiantes y médicos/enfermeras ($p < 0,001$).

La Tabla 2 recoge las preguntas que estudian el conocimiento, los criterios usados para la evaluación y la proporción de respuestas correctas por pregunta y grupo de trabajadores.

Sólo la necesidad de tener escritas las guías en cada unidad y el uso de una posición correcta fue adecuadamente respondido por el 90% de los trabajadores. Por otra parte, la necesidad de fisioterapia respiratoria y la frecuencia del cambio de tubuladuras fueron contestadas correctamente sólo por el 10% de los trabajadores. No fuimos capaces de encontrar diferencias significativas entre el conocimiento de médicos y enfermeras en 7 de las 10 preguntas. El conocimiento de la necesidad de higiene de manos y el uso de guantes antes de la aspiración traqueal fue significativamente mejor en enfermeras ($p < 0,01$); mientras que el conocimiento del cambio de tubuladuras fue mayor entre médicos ($p < 0,01$). Los médicos parecen tener mejor conocimiento del concepto de la descontaminación selectiva digestiva y la controversia sobre su eficacia y potencial resistencias que las enfermeras ($p < 0,001$).

También estudiamos el “score” de conocimientos por cada UCI. El coeficiente de correlación inter-clase mostró un acuerdo entre 2 de las UCIs

(UCI quirúrgica $p=0,52$, $p=0,005$; Cirugía cardíaca $p=0,55$, $p=0,004$), pero la discrepancia fue menor en la UCI médica ($p=0,37$, $p=0,07$).

Las respuestas relacionadas con la práctica clínica diaria que los trabajadores llevan en pacientes con ventilación mecánica se recogen en la Tabla 3. Como mencionamos, en este cuestionario no incluimos a los estudiantes ya que ellos por su situación no toman decisiones ejecutivas en este campo. La única práctica que fue mejor contestada con más del 80% de respuestas acertadas, fue la posición semisentada y la presión del neumotaponamiento.

Usamos las medianas de puntos obtenidos en el cuestionario de conocimientos para crear una escala (“score”) de conocimientos (Tabla 4). La mediana del “score” de conocimientos fue de 5 puntos (RIQ, 4-6) y la mediana del “score” de la práctica fue de 4 puntos (RIQ, 3-5). El conocimiento global de los médicos y los “scores” de la realidad práctica fueron significativamente más altos en médicos (Tabla 4).

La Tabla 4 compara los “score” combinados de médicos y enfermeras de acuerdo a los años de experiencia en UCI. Los trabajadores con más de un año de experiencia tuvieron mejores niveles de conocimientos y práctica clínica. Sin embargo, cuando los trabajadores fueron comparados según llevaran más o menos 5 años de práctica clínica, los conocimientos no eran significativamente diferentes pero sí lo eran los niveles de práctica ejercida ($p<0,001$).

DISCUSIÓN

La evaluación de los conocimientos de los trabajadores sobre la prevención de NAVM revela un campo de mejora y la necesidad de educación

continuada. En nuestro estudio, los conocimientos no fueron significativamente diferentes entre médicos y enfermeras, aunque sí con los años de experiencia

La NAVM es la infección nosocomial más frecuente en pacientes con ventilación mecánica y se asocia con mayor morbi-mortalidad (82,149,168). La prevención es lo importante en la NAVM y muchos grupos y sociedades científicas han desarrollado guías de prevención en los últimos 10 años (1,83, 84,101,102,169). Las guías presentes, sin embargo, no recomiendan un solo procedimiento para asentar los conocimientos de prevención de NAVM y la evolución de éstos después de un programa de educación.

A pesar de la existencia de un protocolo aprobado en el hospital para la prevención de NAVM, nuestro estudio demuestra que la puntuación sobre los conocimientos es baja y que esto afecta a la implementación de las recomendaciones. Nuestro estudio incluye a médicos, enfermeras y estudiantes de enfermería y medicina. Aunque nosotros encontramos diferencias entre los “scores” de conocimientos entre médicos, enfermeras y estudiantes; nuestro estudio indica que son necesarias estrategias para implementar las guías de prevención y que éstas deberían ser comunes para todos los trabajadores. En cualquier caso, los resultados de la evaluación del conocimiento de los trabajadores sobre las guías de prevención reportados en la literatura son bajos (119,126,129,166,167).

Nosotros encontramos sólo un limitado número de publicaciones que evalúan la calidad de los conocimientos sobre prevención de NAVM (129, 155,157,166,167,170-172). Los datos que recogen estos conocimientos han sido principalmente obtenido de enfermeras (119,125,129,166,167,173,174) y sólo ocasionalmente de médicos (127,155).

En 2007 Labeau et al (125), comunicaron los resultados de un cuestionario que valoró el conocimiento sobre prevención de NAVM en enfermeras. Diez intervenciones relacionadas con enfermería fueron evaluadas basándose en las recomendaciones de las guías internacionales .Este

cuestionario fue distribuido a 22 países de Europa (129) entre Octubre 2006 y Marzo 2007. La media de respuestas correctas fue del 45,1%. Sólo el 55% de los que respondieron conocían que la vía oral es la recomendada como vía de intubación y sólo el 35% conocían que los circuitos del respirador se deben cambiar con cada paciente. Los años de experiencia y el número de camas de la UCI se asociaron con mejores “scores”. El cuestionario fue diseñado para enfermeras y no incluyó otros trabajadores.

El mismo cuestionario fue también evaluado en diferentes subgrupos, incluyendo enfermeras de la Sociedad de Unidades Críticas de Bélgica (Ghent, November 2005) (166) y las enfermeras de diversos países Mediterráneos (175), y no se encontraron diferencias significativas entre diferentes grupos de Europa.

Los “scores” bajos de conocimientos obtenidos en la mayoría de los estudios indican que se debería hacer un esfuerzo en la educación de todos los trabajadores (85,165,176-178).

Los conocimientos y la práctica clínica diaria no necesariamente tienen que ir en paralelo, aunque en nuestro estudio se muestra que desafortunadamente, fue así. Esto significa que para asegurarse una práctica apropiada, técnicas de innovación tales como alarmas electrónicas deberían ser implementadas, así como diversas medidas educacionales (85,165,176,178). Mejores estrategias a pie de cama deberían implantarse para evitar errores. Por otra parte, la implementación de algunas prácticas, tales como la aspiración de secreciones subglóticas o la descontaminación selectiva digestiva no dependen sólo del conocimiento del personal, sino de la política del hospital. Nosotros evaluamos los conocimientos y la práctica clínica por separado.

Nuestros resultados sugieren que los años de experiencia indican mejores conocimientos y práctica clínica, como sugieren otros estudios (127,129,166,175). Al mismo tiempo, los resultados para mejorar programas educacionales para toda la plantilla deberían desarrollarse en el cuidado a pie

de cama, por ejemplo, en la pregunta 8 de la Tabla 3, en la que existe una discrepancia entre la práctica de los médicos y de las enfermeras, respecto al cambio de tubuladuras del respirador. Nuestro estudio, reveló que el protocolo de enfermeras recomendaba cambiar los circuitos del respirador cada 7 días. El protocolo ahora ha sido modificado. Nosotros también encontramos que aunque el conocimiento de los médicos puede ser adecuado, desconocen más la práctica clínica, lo que puede deberse a que la realizan las enfermeras. Esto indica la necesidad de colaboración de los dos grupos. Otro ejemplo puede ser la pregunta 6 de la tabla 3, sobre la necesidad de la higiene de manos y el uso de guantes antes de la aspiración endotraqueal, una práctica generalmente realizada por enfermeras.

Los resultados de este estudio han servido para diseñar un programa educativo que ha sido implantado en todas las UCIs de nuestra institución. Nosotros observamos una correlación significativa entre los conocimientos y la práctica entre enfermeras, pero no entre médicos, ya que la mayoría de la práctica clínica de prevención la realizan las enfermeras.

Aunque nuestro estudio tiene la ventaja de incluir a todos los trabajadores de la UCI, tiene sus limitaciones por el número pequeño de participantes y el hecho de que se ha realizado en un hospital terciario universitario.

Nuestro estudio también está limitado por el hecho de que la información dada por los participantes en la práctica clínica, puede no corresponderse con la realidad. Además, nosotros no incluimos algunas de las medidas de prevención, como pueden ser la sedación, protocolos de destete y ventilación no-invasiva. Nuestro “bundle” de medidas preventivas fue diseñado por el panel de expertos quienes escogieron las medidas que mejor se podían implementar.

En nuestra opinión, un simple cuestionario como este da una rápida evaluación de los conocimientos de los trabajadores y de la práctica clínica

diaria en la prevención de NAVM en una institución. Esos “scores” se pueden usar para medir el impacto de una intervención educativa.

Tabla 1. Número de trabajadores de las UCIs

	Médicos	Enfermeras	Estudiantes	Total
Total	54	176	27	257
Participantes No. (%)	32 (59,3)	108 (61,4)	27 (100)	167 (65,0)
UCI Médica	10	30	11	51
UCI Quirúrgica	10	42	12	64
UCI-CCM	12	36	4	52

Tabla 2. Conocimientos individuales. Porcentaje de respuestas adecuadas por categoría profesional

Preguntas	Respuesta correcta (%)	Total	Médico	ENF.	EST.	p**
P1. Cómo evalúas la necesidad de tener guías escritas en tu unidad sobre prevención de NAVM?	-Muy necesario o necesario	95,2	96,9	95,4	92,5	0,37
P2. La evolución de NAVM en la UVI debe ser recogida como ...	-Incidencia o DI	64,7	75,0	63,0	59,3	0,20
P3. La posición semisentada para la prevención de NAVM es considerada ...	-MR o R	92,8	96,9	92,6	88,9	0,43
P4.Cuál es el procedimiento recomendado para la higiene oral	-Chlorhexidina 0.12%	68,3	78,1	63,9	74,1	0,27
P5.Cuál es tu opinión sobre la fisioterapia respiratoria para la prevención de NAVM?	-No hay evidencia de su eficacia	4,2	9,4	3,7	0,0	0,27
P6. Cómo consideras las Medidas de barrera (higiene de manos y guantes) antes de la AET y manipulación de los circuitos del ventilador?	- Muy recomendada	58,1	37,5	6,,9	59,3	<0.01
P7. Cómo es la recomendación para la aspiración de secreciones subglótica	-Muy Recomendada o Recomendada	31,2	46,9	25,0	36,0	0,91
P8. Cuando se deberían cambiar los circuitos del respirador?	-Con cada paciente o cuando estén sucios o humedecidos	7,2	28,1	2,8	0,0	<0,01
P9. El control y mantenimiento de la presión del neumotaponamiento en pacientes con ASS es...	-Muy Recomendada o Recomendada	85,7	90,7	85,2	24,8	0,39
P10. La DSD con antibióticos es....	-En la actualidad no es una recomendación general	26,3	56,3	18,5	22,2	<0,01

(*) Comparando médicos y enfermeras; ENF: enfermeras; EST: estudiantes; DI: densidad de incidencia; MR: muy recomendado; R: recomendado

Tabla 3. Asentamiento de la práctica clínica diaria en la prevención de NAVM

Preguntas sobre la práctica diaria	Total	Médicos	Enfermeras
P1. ¿Conoces las guías de prevención de NAVM escritas de tu unidad?	25,9	31,3	24,1
P2. ¿Conoces la evolución de la incidencia y densidad de incidencia de NAVM de tu unidad?	55,1	78,1	58,3
P3. ¿Mantienes a tus pacientes en una posición semisentada (30-45°)?	85	84,4	87,7
P4. ¿Usas regularmente chlorhexidina para la higiene oral?	70,1	71,9	67,6
P5. ¿Usas la fisioterapia respiratoria como medida para prevenir la NAVM?	3,0	3,1	2,8
P6. ¿Realizas higiene de manos y uso de guantes antes de la aspiración traqueal?	31,1	21,9	35,2
P7. En tu unidad, se usa la aspiración de secreciones subglóticas?	10,2	3,1	11,1
P8. ¿Cambias las tubuladuras del respirador cuando están sucias o con cada paciente?	22,2	53,2	13,9
P9. ¿Mides por turno la presión del neumotaponamiento?	91,6	84,4	94,4
P10. ¿Usas regularmente la descontaminación para prevenir la NAVM?	38,9	56,6	36,1

Tabla 4. Comparación de “scores” por categoría profesional y años de experiencia.

	“Score” de conocimientos	“Score” de la Práctica clínica
Categoría profesional		
Médicos (n=32)	6 (5-7)	5 (4-6)
Enfermeras (n=108)	5 (4-6)	4 (3-5)
Estudiantes (n=27)	5 (4-7)	--
	<i>p=0,004</i>	<i>p=0,01</i>
Años de experiencia en UCI*		
≤5 años (n=76)	5 (4-6)	4 (3-5)
>5 años (n=64)	5 (4-7)	5 (4-6)
	<i>p=0,235</i>	<i>p<0,001</i>
<1 año (n=22)	4 (3-6)	4 (2-4)
≥1 año (n=118)	6 (5-7)	5 (4-5)
	<i>p=0,004</i>	<i>p=0,003</i>

(*) Los estudiantes fueron excluidos de este análisis.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN
SEGUNDO OBJETIVO
(primera parte)

ESTUDIAR EL PAPEL DE LA ASPIRACIÓN SUBGLÓTICA COMO TÉCNICA PARA LA PREVENCIÓN DE LA NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDIACA MAYOR, SU COSTE, EFICACIA Y SEGURIDAD.

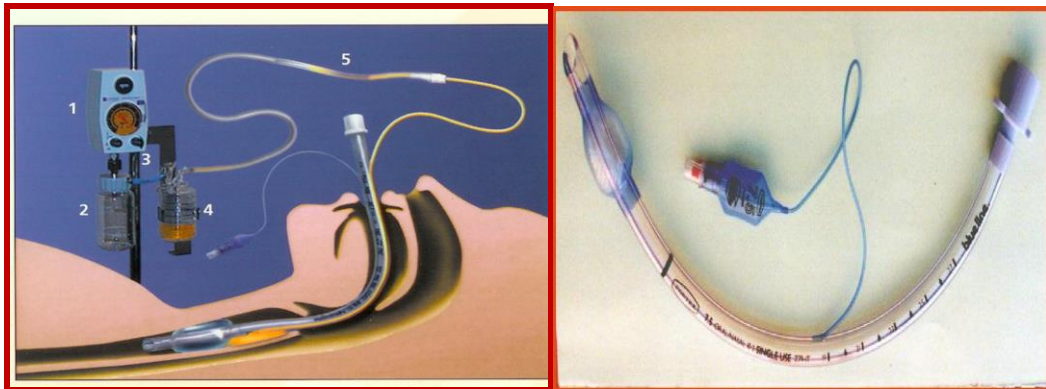
INTRODUCCIÓN

La Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica (NAVM) es la infección más frecuente en pacientes admitidos en Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) (11, 12, 146). La acumulación de secreciones en el tracto respiratorio en el espacio subglótico es la principal causa de NAVM. Por lo tanto, la prevención debería incluir la aspiración de secreciones del espacio subglótico y técnicas para evitar la fuga entre el tubo y la pared traqueal (179-187). Los tubos endotraqueales convencionales sólo permiten la aspiración intermitente de secreciones a través la luz central, mientras que los nuevos tubos con un luz dorsal independiente permiten la aspiración de secreciones subglóticas (135,179,182,188,189).

Solo 5 estudios prospectivos han evaluado el efecto de la aspiración continua de secreciones subglóticas (ACSS), en comparación con la aspiración convencional (135,182,183,187,190). Los resultados no son concluyentes porque el número de pacientes por estudio era limitado, la población no era homogénea y las conclusiones finales en cuanto a su eficacia en la prevención de NAVM eran contradictorias. A pesar de aparecer como nivel de recomendación I en las guías del CDC (12, 101), la aspiración subglótica no es una práctica común.

La incidencia de NAVM en pacientes de Cirugía Cardíaca Mayor (CCM) es particularmente alta, oscilando entre 3,2% a 8,3% (4,191-193). El único estudio que analiza este tipo de pacientes, es el de Kollef et al (135), y no encontraron una reducción significativa de la NAVM con la implantación de ACSS.

Nuestro estudio es un estudio prospectivo y randomizado donde se comparan pacientes con tubos con ACSS frente a pacientes con tubos convencionales en una población de pacientes sometidos a CCM.



MATERIAL Y MÉTODOS

Nuestra institución es un hospital general con 1750 camas y 64.000 ingresos/año. La población del estudio incluyó a pacientes sometidos a CCM desde Mayo 2004 a Julio 2006. Los pacientes que dieron su consentimiento para participar en el estudio, fueron randomizados a recibir aspiración convencional o ACSS.

Nuestro Comité de Ética aprobó el estudio.

Un médico de enfermedades infecciosas que conocía las asignaciones del protocolo siguió a todos los pacientes para detectar la presencia de infecciones postoperatorias.

Manejo postoperatorio de TET y cuidado respiratorio

La “randomización” fue realizada extrayendo una tarjeta de una serie de sobres sellados. Por tanto, los pacientes fueron intubados durante la inducción de anestesia a TET convencional (Hi-Contour Mallinckrodt Medical, Athlone, Ireland) o TET con ACSS (Hi-Lo Evac Mallinckrodt Hazelwood, Missouri, USA). Si el paciente requirió re-intubación en cualquier momento durante el post-operatorio recibió el mismo tubo de la asignación inicial. Los pacientes a los que les fue indicado una traqueotomía fueron también distribuidos de acuerdo a la randomización inicial entre cánulas convencionales (Shiley Low Pressure Cuffed Tracheostomy Tube Tyco Health Care, Mallinckrodt Medical, Athlone, Ireland) o cánulas con aspiración subglótica (Tracheost Evac, Mallinckrodt Medical. Athlone, Ireland). El tamaño del tubo fue seleccionado por el anestesista al ingreso en la UCI y ambos grupos recibieron los mismos cuidados en el post-operatorio. La aspiración traqueal fue realizada por la enfermera según los protocolos establecidos. La presión del neumotaponamiento fue mantenida entre 20-30 mmHg y se controló y registró por turno.

Al ingreso en la UCI, los pacientes randomizados al grupo de ACSS fueron conectados a un sistema de aspiración subglótica con una presión negativa entre 100-150 mmHg. Una vez por turno y después de medir la presión del neumotaponamiento, 10 ml de agua bidestilada fue instilada en la luz subglótica para mantener la permeabilidad. Si había obstrucción se instilaba

aire a través de la luz subglótica. Todos los pacientes recibieron profilaxis de úlcera de estrés con pantoprazol.

Datos recogidos:

Los datos clínicos fueron recogidos en protocolo pre-establecido y no se establecieron cultivos de vigilancia del tracto respiratorio.

La Información pre-quirúrgica incluyó datos epidemiológicos, enfermedad de base y “scores” estándar (ASA), Euroscore (194), Índice de comorbilidad de Charlson(195) y “score” Apache II al ingreso en la UCI (196).

La información quirúrgica incluyó el tipo de cirugía, indicación, duración tiempo de by-pass cardiopulmonar, tiempo de clampaje aórtico, necesidad de transfusiones, reintervenciones, profilaxis antimicrobiana y necesidad de soporte inotrópico. La profilaxis antimicrobiana consistió en 2 gr de cefazolina antes de la cirugía y cada 8 horas después para completar un total de 3 dosis. Los pacientes con alergia a cefazolina recibieron 1 gr.de vancomicina antes de la cirugía y cada 12 horas hasta completar 2 dosis.

Los resultados post-quirúrgicos incluyeron estancia en la UCI y hospital, días de ventilación mecánica y necesidad de traqueotomía. Se recogieron además de NAVM otras infecciones. En pacientes con sepsis se recogió el “score” de Bone (197) para la gravedad de la sepsis Los pacientes enrolados fueron prospectivamente seguidos hasta la aparición de NAVM, hasta que fueron extubados, hasta el alta hospitalaria o hasta el fallecimiento. Otras variables de evolución incluían administración de antimicrobianos, DACD, estancia en la UCI, estancia hospitalaria, mortalidad en la UCI o mortalidad al alta de la UCI.

Demostración de Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica

Los pacientes con ventilación mecánica >48 horas fueron diagnosticados de NAVM si había un nuevo infiltrado y/o la progresión de infiltrados pulmonares y cumplían al menos dos de los siguientes criterios: temperatura $\geq 38^{\circ}$ o $< 36^{\circ}$, leucocitosis $\geq 12 \times 10^9/L$, secreciones purulentas o reducción $PaO_2/FiO_2 \geq 15\%$ de acuerdo a la definición del CDC (198). Los pacientes con un “score” de infección pulmonar (CPIS) (3) >6 fueron también diagnosticados de neumonía. El aislamiento de uno o más patógenos con recuento significativo se requirió para la confirmación del diagnóstico de NAVM. Salvo que se demostrase lo contrario, se consideró como no patógenos los siguientes microorganismos: *Streptococcus* del grupo viridans, SCoN, *Neisseria* spp, *Corynebacterium* spp y *Candida* spp.

Las muestras del tracto respiratorio inferior en caso de sospecha de NAVM se realizaron mediante aspirado endotraqueal (AET) y/o cultivo de las secreciones respiratorias con catéter telescópico (CT). Para AET se obtuvieron muestras de secreciones respiratorias sin diluir y en el caso de aspirados no productivos, se instiló 5ml de Ringer-Lactato. Las secreciones obtenidas por AET fueron obtenidas en un recipiente estéril (Sherwood Medical, Tullamore, Ireland). Las muestras se consideraron positivas cuando el conteo de bacterias fue $\geq 10^4$ ufc/ml de cada microorganismo para AET y $\geq 10^3$ ufc/ml para CT. Todos los microorganismos se identificaron usando métodos estándar y la sensibilidad se determinó de acuerdo a las recomendaciones del “Clinical and Laboratory Standards Institute”.

Medida de los parámetros de la evolución

El principal objetivo del estudio fue evaluar la incidencia y densidad de incidencia de NAVM en ambos grupos.

Los objetivos secundarios incluyeron días de estancia en UCI, días de estancia en el hospital, episodios de infecciones nosocomiales no neumónicas, uso de antimicrobianos determinado por las dosis definidas (DDDs). Las DDDs son unidades internacionalmente aceptadas del uso de antimicrobianos que aceptan una DDD de un antibiótico como la dosis media de mantenimiento de ese fármaco que normalmente se proporciona a un adulto. El uso de DDDs permite la uniformidad en la comparación en el consumo de agentes antimicrobianos entre diferentes pacientes e instituciones.

Análisis Estadístico

Se evaluaron las relaciones entre variables de referencia entre los grupos randomizados. La comparación entre grupos fue establecida por la relevancia clínica de acuerdo a las recomendaciones estándar de ensayos (o CONSORT). Las variables cualitativas aparecen con su distribución de frecuencia. Las variables cuantitativas se recogieron como la media y DE, y como la mediana y rango intercuartílico (RIQ) si su distribución no fue normal. Las variables continuas fueron comparadas usando el *t*-test para variables con distribución normal de Students para variables con distribución normal y el test de Mann-Whitney para variables con distribución no-normal. La χ^2 o test de Fisher, se usó para comparar variables categóricas. Todos los test estadísticos fueron de dos colas. El nivel de significación fue fijado en $p < 0,05$ para todos los tests. El análisis estadístico fue realizado con el programa estadístico Spss 12.0 (SPSS Inc., Chicago) y Stata 9.0.

RESULTADOS

Población del estudio

En total, 1.101 pacientes se sometieron a CCM durante el periodo del estudio. De ellos, 387 se excluyeron tanto porque no dieron su consentimiento informado (268 pacientes), o porque no se pudo obtener el consentimiento debido a que fueron cirugía emergente (119 pacientes). Por tanto, 714 pacientes que se intervinieron de CCM fueron randomizados inmediatamente antes de la inducción a la anestesia (24 se excluyeron del estudio); 359 constituía el grupo de ACSS y 331 el grupo control. Las exclusiones fueron debidas a fallecimiento durante la cirugía o inmediatamente después en 19 casos y porque el protocolo fue violado (por ejemplo, error con el tubo usado durante la reintubación) en 5 casos. De los 24 pacientes que se excluyeron de la evaluación, 14 fueron randomizados a ACSS y 10 al grupo control.

Comparación de las características de ambas poblaciones

Los datos pre-quirúrgicos y quirúrgicos de los pacientes de ambos grupos se compararon en la Tabla 1. La media (DE) del Euroscore de ambos grupos fue similar ($5,7 \pm 2,9$ en el grupo control y $5,6 \pm 2,9$ en el grupo de ACSS; $p=0,45$).

De los 690 pacientes; 85 pacientes (12,31%) permanecieron bajo VM >48 horas después de la cirugía: 45 en el grupo ACSS (52,9%) y 40 (47,1%) en el grupo control (Tabla 2). La media (DE) del Euroscore en el grupo de

pacientes con VM>48 horas no fue estadísticamente significativa ($7,7\pm 3,6$ para el grupo control y $7,5\pm 3,1$ para ACSS: $p=0,79$)

La Tabla 3 compara los factores de riesgo para desarrollar NAVM en ambos grupos. No hubo diferencias significativas en las condiciones de predisposición entre ambos grupos.

Resultados de evolución de toda la población

Los datos post-operatorios de ambos grupos se muestran en la Tabla 4. La incidencia acumulada de NAVM durante el periodo del estudio fue de 4,5% (31/690). La densidad de incidencia de NAVM fue de 22,86 episodios/1.000 días de VM. La aparición de NAVM ocurrió después de 8 días de mediana de VM (RIQ 6-12). El gráfico de Kaplan- Meier que muestra el tiempo para el desarrollo de NAVM en ambos grupos se muestra en la Figura 1. Los 31 episodios de NAVM tenían un recuento cuantitativo bacteriano significativo en la aspiración traqueal. En 6 de estos casos, una muestra de CT fue obtenida en el mismo momento de la AET y los resultados fueron concordantes con dicha muestra en 5 de ellos (una muestra telescopada fue negativa). Los microorganismos que causaron NAVM en ambos grupos se muestran en la Figura 1. Cuando todos los pacientes randomizados con NAVM fueron comparados (ACSS y control), los resultados respectivamente fueron como sigue: el número de casos 12 frente a 19, incidencia 3,6% frente a 5,3% (RR 0,67; 95% IC 0,32-1,40; $P =0,2$), y densidad de incidencia 17,9 frente a 27,6/1000 días de ventilación, ($P =0,18$). La NAVM apareció tras una mediana de 8,5 y 8 días de VM respectivamente. Los resultados del análisis por ITT (intención de tratar), que incluyen el conjunto de los 714 casos fueron respectivamente para el grupo ACSS y el grupo control como sigue: NAVM 13 (3,8%) frente a 19 (5,1%); densidad de incidencia 18,9 frente a 28,7 episodios /1000 días de VM. El uso hospitalario

de antibióticos fue 1.392 frente a 1.932 DDDs ($p < 0,001$) respectivamente. No se pudo demostrar diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la duración de VM, estancia en la UCI y hospital, episodios de DACD o mortalidad (Tabla 4). En total, 19 pacientes murieron en quirófano (9 del grupo control y 10 del grupo ACSS) y 5 pacientes murieron en el postoperatorio inmediato (1 del grupo control y 4 del grupo ACSS) debido a shock cardiogénico). El protocolo fue violado (por ejemplo tubo equivocado) en 5 casos en el grupo CASS. La tasa de mortalidad en ambos grupos incluyendo a todos los pacientes (ITT) fue 34 de 345 pacientes (9,9%) en el grupo ACSS frente a 35 de 369 pacientes (9,5%); $p = 0,86$ en el grupo control. Hubo, sin embargo diferencias significativas en las dosis definidas de antibióticos (DDDs) con menos consumo en el grupo de ACSS (1.213,5 para ACSS frente a 1.932,5 en el grupo control; $p < 0,001$).

Sólo 9 pacientes requirieron traqueostomía (3 en el grupo CASS y 6 en el grupo control). La traqueostomía se indicó entre la segunda y tercera semana de la estancia en UCI. Sólo 3 pacientes desarrollaron neumonía tras la traqueostomía (1 caso en el grupo de ACSS y 2 en el grupo control).

Resultados de la población de riesgo

La población de riesgo (los que requieren $VM > 48$ horas) mostró una diferencia significativa en la incidencia de NAVM a favor del grupo de ACSS (26,7% frente a 47,5 %, RR 0,40; 95% IC 0,16-0,99; $P = 0,04$) y también en la densidad de incidencia de NAVM (31,5 frente a 51,6 episodios/1000 días de VM $p = 0,03$). La estancia en UCI y los días de VM fue también menor en los pacientes con ACSS y hubo una reducción significativa de las DDDs en el grupo de ACSS (1206,5 frente a 1877,5 $p < 0,001$). La tasa de mortalidad en el

grupo ACSS y en el grupo control fue respectivamente 44,4% y 52,5% ($p=0,3$) (Tabla 5).

El análisis estadístico de los factores de riesgo asociados con NAVM en la población de riesgo mostró que la reintubación aumenta de forma significativa el riesgo de NAVM (RR 6,07; 95% IC 2,20-16,60; $p<0,001$) mientras que la ACSS fue el único factor protector (RR 0,40; 95% IC 0,16-0,99; $p=0,04$).

Se observó una tendencia en la reducción del número de episodios de DACD en el grupo de ACSS. No se observó ninguna complicación relacionada con la ACSS. Gracias a nuestro protocolo de mantenimiento de la permeabilidad del tubo, ningún paciente con ACSS experimentó obstrucción de la luz. El coste del tubo de ACSS fue de 9 euros frente 1,5 del tubo convencional. El extra coste de adquirir los tubos de ACSS se estimó en 2.800 euros para un año. Los ahorros en adquisición de antimicrobianos en el grupo ACSS para un año se estimaron en 21.600 euros.

DISCUSION

El uso de ACSS en pacientes sometidos a CCM es un procedimiento seguro que reduce significativamente el consumo de antibióticos. En la población de riesgo (los que permanecieron con VM>48 horas), la ACSS redujo la incidencia y densidad de incidencia de NAVM. En este subgrupo, también hubo una reducción de la estancia en la UCI, los días de VM y el consumo de antibióticos.

La NAVM es una enfermedad grave que se asocia a una alta mortalidad y pocas de las variables que influyen en la mortalidad se pueden modificar

(31,150,193,199-202). La incidencia y gravedad de la NAVM es particularmente alta en pacientes sometidos a CCM (4,11,12,179,193,203, 204). Los datos para esa población son escasos y generalmente se dan como incidencia, pero no como densidad de incidencia. Los datos que recoge del 2004 la Vigilancia de Infecciones Nosocomiales Nacionales (NNIS) (205), muestran que la mediana de la densidad de incidencia de NAVM fue de 6,3 episodios/1.000 días de VM (RIQ 2,9-12,6 episodios/1.000 días de VM), en UCIs de cirugía cardíaca frente a 3,7 episodios /1.000 días de VM (RIQ 2,1-6,2 episodios/1.000 días de VM) en UCIs médicas. Los datos del NNIS, sin embargo se refieren a los datos de UCIs cardioráxicas mixtas y no a las tasas específicas en pacientes de CCM. En los Estados Unidos, Kollef et al (135), muestran una densidad de incidencia de 39,7 episodios/1.000 días de VM en pacientes de CCM. La NAVM fue la infección más común después de CCM en un estudio prospectivo cooperativo Europeo (206), llevado a cabo en 25 UCIs de CCM de 8 países Europeos. La incidencia global fue del 3% y la densidad de incidencia fue de 18,7 episodios/1.000 días de VM (206).

La patogenia ocurre principalmente por la aspiración de secreciones con bacterias colonizadas en el tracto superior que pasan al tracto respiratorio inferior a través de la fuga entre la traquea y el neumotaponamiento del TET (180,185,207). Los TET convencionales no permiten la aspiración de secreciones acumuladas en el espacio subglótico próximo al neumotaponamiento (11,12,208-211).

El desarrollo de TETs con una luz dorsal que permite la aspiración de secreciones subglóticas y el mantenimiento de la presión del neumotaponamiento para asegurar un adecuado sellado de la vía respiratoria inferior es un incuestionable avance (179,182,188,189,212).

Sin embargo, a pesar de la recomendación por guías recientes (151,213), la ACSS no se utiliza en la mayoría de las UCIs (157,166). Estas inconsistencias se pueden deber a la controversia de los datos de los 5 estudios que investigaron el valor de la ACSS (214).

En un meta-análisis reciente sólo 5 de los 110 artículos seleccionados fueron ensayos randomizados y cumplieron los criterios de inclusión (214). Estos 5 estudios incluyeron un total de 896 pacientes (135,182,183,187,190).

Mahul et al (182), publicaron un estudio de 145 pacientes de una UCI médico-quirúrgica en pacientes en los que se esperaba que requiriesen >72 horas de VM. El drenaje de las secreciones subglóticas se asoció a una menor incidencia de NAVM o a un retraso en su aparición.

Vallés et al (187), realizaron un estudio ciego, controlado y randomizado en 153 pacientes ingresados en una UCI médico-quirúrgica. Demostraron una reducción en la densidad de incidencia de NAVM desde 39,6 episodios de NAVM/1000 días de VM en el grupo control hasta 19,9 episodios/1000 días de VM en el grupo de ACSS (RR 1,98; IC 95%, 1,03-3,82, $P<0,03$). La reducción fue sólo significativa en los casos causados por Gram-positivos y *Haemophilus influenzae*. Los episodios de NAVM aparecieron más tarde en el grupo de ACSS y los autores no fueron capaces de demostrar diferencias significativas en el pronóstico final.

Smulders et al (183), estudiaron 150 pacientes en una UCI general y encontraron 3 pacientes (4%) con NAVM en el grupo de ACSS frente a 12 pacientes (16%) en el grupo control (RR 0,22; 95%IC, 0,06-0,81; $P=0,014$) sin diferencias significativas en otras variables evolutivas.

El estudio de Bo et al (190) ,analiza 68 pacientes de una UCI quirúrgica de los que se esperaba que requiriesen VM>72h y encontraron reducciones sólo en NAVM precoces causadas por Cocos Gram-positivos o *Haemophilus influenzae*.

Sólo el estudio de Kollef et al(135), fue realizado en una UCI de CCM que icluyó a 343 pacientes. La incidencia de NAVM fue de 5,0% (8 casos) en pacientes que recibieron ACSS y 8,2 (15 pacientes) en el grupo control (RR 0,61%; 95%IC, 0,27-1,40; $P=0,238$). Los episodios de NAVM aparecieron significativamente mas tarde en los pacientes que recibieron ACSS, pero no hubo diferencias significativas en mortalidad hospitalaria, días de VM o estancia hospitalaria entre los 2 grupos.

En el meta-análisis no fue incluido el reciente artículo de Lorente et al (215), el cuál también demostró el valor de usar tubos endotraqueales con un neumotaponamiento de poliuretano y drenaje subglótico intermitente en la prevención de la NAVM precoz y tardía. Este estudio incluyó 280 pacientes de una UCI médico-quirúrgica en los que se esperaba que precisaran VM>24 horas.

Nuestros datos representan el grupo prospectivo y randomizado más extenso realizado hasta la fecha en una población homogénea de pacientes que fueron randomizados a un grupo u otro en el momento de la inducción de la anestesia. La mayoría de la población precisó una estancia en UCI< 48 y tuvo tasas muy bajas de infección. En toda la población, se demostró una reducción en el consumo de antimicrobianos en pacientes que recibieron ACSS, lo que significa, por lo menos, una reducción considerable en el coste hospitalario, que claramente, supera el extra coste de usar tubos de ACSS. Nuestro estudio, mostró una reducción en los episodios de NAVM de *H.influenzae* en el grupo ACSS. Esto, está de acuerdo con los

hallazgos de Vallés et al (187), que sugirió que este procedimiento es más eficaz en la reducción del número de casos de neumonía causados por microorganismos menos patógenos en los que se requiere un alto inóculo.

En pacientes sometidos a CCM, la población de alto riesgo de desarrollar NAVM y otras infecciones fueron las que requirieron VM>48 horas. Ellos representan aproximadamente el 12,5% de nuestra población de CCM, y en esa subpoblación, la incidencia de NAVM en el post-operatorio fue del 52% (32). Cuando los resultados de nuestro estudio fueron evaluados en ese subgrupo específico de pacientes, la ACSS fue capaz de reducir la incidencia de NAVM, densidad de incidencia de NAVM y estancia en la UCI. No fuimos capaces de demostrar una reducción en la estancia hospitalaria o mortalidad con ACSS y esto puede deberse a una limitación del tamaño muestral.

Una limitación de nuestro artículo, fue la diferencia de los pacientes randomizados en cuanto al tipo de cirugía (por ejemplo, hubo más pacientes con recambio valvular en el grupo control y más pacientes sometidos a cirugía coronaria en el grupo de ACSS). Sin embargo, el EuroScore, factor pronóstico bien reconocido en cirugía cardíaca, que incluye el tipo de cirugía y otros factores importantes, fueron similares en ambos grupos.

Nosotros encontramos que la ACSS es un procedimiento seguro, el precio del TET está compensado por la reducción del consumo de antimicrobianos y, en nuestra opinión, debería ser parte de un paquete de medidas para disminuir la incidencia y las consecuencias de la NAVM, al menos en la población sometida a CCM.

Tabla 1. Características de las poblaciones de ACSS y TET convencional

Características	ACSS grupo (n = 331)	Covencional grupo (n = 359)	p Valor
<i>Preoperatorio</i>			
Edad media en años (DE)	65,7 (11,9)	65,0 (12,0)	0,48
Sexo, hombre/mujer	191/140	198/161	0,27
<i>Otras condiciones (%)</i>			
IAM	55 (16,6)	58 (16,2)	0,47
Insuficiencia cardíaca congestiva	50 (15,1)	57 (15,9)	0,43
Enfermedad cerebrovascular	31 (9,4)	33 (9,2)	0,52
EPOC	29 (8,8)	47 (13,1)	0,045
Enfermedad vascular periférica	32 (9,7)	43 (12,0)	0,19
Úlcera gástrica	26 (7,9)	35 (9,7)	0,23
Diabetes mellitus	76 (23,0)	77 (21,4)	0,35
Enfermedad renal	23 (6,9)	20 (5,6)	0,27
Neoplasia maligna	25 (7,6)	27 (7,5)	0,55
Enfermedad hepática	7 (2,1)	5 (1,4)	0,33
HTP	23 (6,9)	25 (7,0)	0,55
Disfunción ventricular severa	18 (5,4)	18 (5,0)	0,47
Cirugía cardíaca previa (%)	39 (11,8)	34 (9,5)	0,19
Clase funcional IV New York Heart Association	11 (3,3)	12 (3,3)	0,58
Media EuroSCORE (DE)	5,6 (2,9)	5,7 (2,9)	0,45
<i>Quirúrgicos</i>			
Indicación emergente (%)	11 (3,3)	6 (1,7)	0,12
<i>Tipo de cirugía (%)</i>			
Recambio valvular	182 (55,0)	227 (63,2)	0,02
Bypass (CABG)	81 (24,5)	74 (20,6)	0,13
Mixta (valvular y coronaria)	34 (10,3)	28 (7,8)	0,15
Trasplante cardíaco	1 (0,3)	2 (0,6)	0,53
Cirugía de aorta	16 (4,8)	14 (3,9)	0,34
Otras	17 (5,1)	14 (3,9)	0,27
Tiempo medio de circulación extracorporea (min) (DE)	113,0 (49,2)	112,5 (47,0)	0,90
Tiempo medio de clampaje aortico (min) (DE)	76,0 ((38,9)	75,1 (33,5)	0,77
Tiempo medio de cirugía (min) (DE)	232,2 (87,9)	230,0 (69,3)	0,72

Tabla 2. Características basales de los pacientes con VM > 48 horas.

<i>Características</i>	<i>ACSS grupo (n = 45)</i>	<i>Covencional grupo (n = 40)</i>	<i>p Valor</i>
<i>Preoperatorio</i>			
<i>Edad media en años (DE)</i>	71 (11,2)	67,5 (12,8)	0,18
<i>Sexo, hombre/mujer</i>	23/22	17/23	0,28
<i>Otras condiciones (%)</i>			
<i>IAM</i>	13 (28,9)	7 (17,5)	0,16
<i>Insuficiencia cardíaca congestiva</i>	13 (28,9)	12 (30,0)	0,55
<i>Enfermedad cerebrovascular</i>	8 (17,8)	4 (10,0)	0,23
<i>EPOC</i>	6 (13,3)	7 (17,5)	0,40
<i>Enfermedad vascular periférica</i>	3 (6,7)	3 (7,5)	0,60
<i>Úlcera gástrica</i>	2 (4,4)	5 (12,5)	0,17
<i>Diabetes mellitus</i>	12 (26,7)	9 (22,5)	0,42
<i>Enfermedad renal</i>	7 (15,6)	3 (7,5)	0,21
<i>Neoplasia maligna</i>	4 (8,9)	4 (10,0)	0,57
<i>Enfermedad hepática</i>	1 (2,2)	2 (5,0)	0,45
<i>HTP</i>	6 (13,3)	6 (15,0)	0,53
<i>Disfunción ventricular severa</i>	4 (8,9)	5 (12,5)	0,42
<i>Cirugía cardíaca previa (%)</i>	6 (13,3)	4 (10,0)	0,44
<i>Clase funcional IV New York Heart Association</i>	1 (2,2)	3 (7,5)	0,26
<i>Media EuroSCORE (DE)</i>	7,5 (3,1)	7,7 (3,6)	0,79
<i>Apache II score</i>	10,2 (2,4)	10,4 (3,3)	0,78
<i>Quirúrgicos</i>			
<i>Indicación emergente (%)</i>	6 (13,3)	3 (7,5)	0,30
<i>Tipo de cirugía (%)</i>			
<i>Recambio valvular</i>	20 (44,4)	27 (67,5)	0,03
<i>Bypass (CABG)</i>	10 (22,2)	3 (7,5)	0,05
<i>Mixta (valvular y coronaria)</i>	11 (24,4)	8 (20,0)	0,41
<i>Trasplante cardíaco</i>	1 (2,2)	0 (0,0)	0,53
<i>Cirugía de aorta</i>	3 (6,7)	2 (5,0)	0,55
<i>Tiempo medio de circulación extracorporea (min) (DE)</i>	131,1 (61,2)	141,6 (65,9)	0,45
<i>Tiempo medio de clampaje aórtico (min) (DE)</i>	85,9 (53,2)	86,5 (39,6)	0,95
<i>Tiempo medio de cirugía (min) (DE)</i>	289,3 (149,5)	284,2 (108,7)	0,85

Tabla 3. Factores de riesgo para NAVM durante el periodo del estudio en nacientes con VM > 48 horas.

<i>Factor</i>	<i>ACSS (n 45)</i>	<i>Convencional (n 40)</i>	<i>p valor</i>
<i>Posición semisentada</i>			
<i>Nunca</i>	0	1	
<i>Algunas veces</i>	45	44	
<i>Control de la presión del neumotaponamiento</i>	42 (93,4)	37 (92,5)	0,60
<i>Prevención de distensión gástrica</i>	18 (40,0)	18 (46,2)	0,35
<i>Terapia con aerosoles</i>	8 (17,8)	9 (23,1)	0,37
<i>Reintubación</i>	12 (26,7)	14 (35)	0,27
<i>Fibrobroncoscopia</i>	1 (2,2)	2 (5,1)	0,44
<i>Antibioterapia previa</i>	2 (4,4)	4 (10,3)	0,27
<i>Nº de transfusiones de sangre, Media (DE)</i>	4,4 (3,8)	4,2 (3,5)	0,76
<i>Necesidad de traslado con TET</i>	20 (44,4)	22 (56,4)	0,19

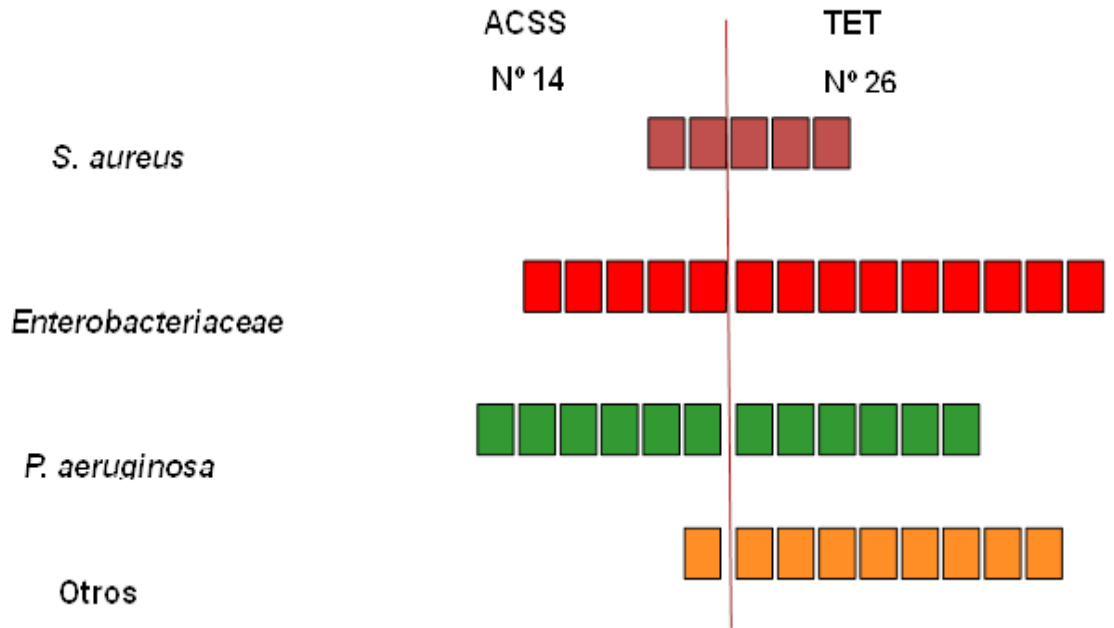
Tabla 4. Parámetros evolutivos de ambos grupos en toda la población

<i>Características Variable</i>	<i>ACSS (n 331)</i>	<i>Convencional (n 359)</i>	<i>p valor</i>
<i>Episodios de NAVM (%)</i>	12 (3,6)	19 (5,3)	0,2
<i>Episodios de NAVM/ 1.000 días de VM</i>	17,9	27,6	0,18
<i>Días de VM, Mediana (RIQ)</i>	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)	0,4
<i>Estancia en UVI en días, Mediana (RIQ)</i>	3 (2-5)	3 (2-5)	0,3
<i>Estancia en el hospital en días, Mediana (RIQ)</i>	8 (7-12)	9 (8-13)	0,9
<i>Mortalidad (%)</i>	23 (6,9)	26 (7,2)	0,5
<i>DDDs, Mediana (RIQ)</i>	1.213,5 (1.145,7-1283,2)	1.932,5 1.846,8-2.020,1)	<0,001
<i>Episodios de DACD (%)</i>	3 (6,7)	5 (12,5)	0,3

Tabla 5. Parámetros evolutivos de los pacientes con VM>48 horas.

<i>Características Variable</i>	<i>ACSS (n 45)</i>	<i>Convencional (n 40)</i>	<i>p valor</i>
<i>Episodios de NAVM (%)</i>	12 (26,7)	19 (47,5)	0,04
<i>Episodios de NAVM/ 1.000 días de VM</i>	31,5	51,63	0,03
<i>Días de VM, Mediana (RIQ)</i>	3 (2-9)	7 (3-11)	0,02
<i>Días de VM hasta la aparición de NAVM, Mediana (RIQ)</i>	8,5 (4-11,2)	8 (6-15)	0,8
<i>Estancia media en UVI en días (RIQ)</i>	7 (3-27)	16,5 (6,5-39,5)	0,01
<i>Estancia media en el hospital en días (RIQ)</i>	16 (7,5-47)	28 (11-62)	0,12
<i>Mortalidad (%)</i>	20 (44,4)	21 (52,5)	0,3
<i>DDDs, Mediana (RIQ)</i>	1.206,5 (1.138,9-1276,0)	1.877,5 (1793,0-1.963,9)	< 0,001
<i>Episodios de DACD (%)</i>	3 (6,7)	5 (12,5)	0,3

Figura1. Casos y Etiología de NAVM en ambos grupos (casos -2 polimicrobianas).



RESULTADOS Y DISCUSIÓN
SEGUNDO OBJETIVO
(SEGUNDA PARTE)

Quisimos realizar un segundo estudio par ver el impacto que tiene la aspiración subglótica aplicándola a todos los pacientes operados de CCM.

LA APLICACIÓN SISTEMÁTICA DE ASPIRACIÓN DE SECRECIONES SUBGLÓTICA (ASS) EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE CIRUGÍA CARDIACA MAYOR (CCM).

INTRODUCCIÓN

La Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica (NAVVM) es la infección más frecuente en pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) y se asocia con mayor hospitalización, mayor coste sanitario y tiene una tasa de mortalidad atribuible que de va desde un 15 a un 45% (12,216). La incidencia de NAVVM es muy alta en pacientes que requieren ventilación mecánica (VM) mas de 48 horas (12, 32).

Un meta-análisis de Muscedere et al(104), concluye que la aspiración de secreciones subglóticas (ASS) puede prevenir la NAVVM y que se asocia con una reducción de días de ventilación mecánica y de estancia en la UCI. Nuestro grupo ha demostrado que la ASS es efectiva en pacientes sometidos a CCM que precisaron VM \geq 48 horas (217). Sin embargo, la VM prolongada depende de otros factores de riesgo intra-operatorios y la decisión de seleccionar a los pacientes para ser intubados con un TET de 3 luces necesario para la ASS es difícil (218).

Nuestro objetivo fue estudiar el impacto de la introducción sistemática de la ASS en la incidencia de NAVVM en todos los pacientes intervenidos de CCM en nuestra institución y su repercusión económica.

MATERIAL Y METODOS

Nuestra institución es un hospital general de referencia con 1550 camas y aproximadamente 50.000 ingresos/año. El Departamento de Cirugía Cardiovascular es una unidad con más de 500 intervenciones anuales.

Se trata de un estudio ecológico en pacientes intervenidos de CCM. Se comparó la incidencia de NAVM y el coste de antimicrobianos antes (9 meses: grupo control) y después (23 meses: grupo intervención) de la implementación de la Aspiración de Secreciones Subglóticas (ASS) de forma sistemática. Antes de la implementación de la ASS hubo un periodo de instrucción. La educación fue realizada por un panel de expertos sobre NAVM de nuestra institución. El programa educativo consistió en 8 sesiones de 15 minutos cada una de ellas, dirigidas a todo el personal de las UCIs. Durante el periodo del estudio ninguna otra práctica en el control de infección se cambió.

El tamaño de cada tubo endotraqueal fue seleccionado por el anestesista. La presión del neumotaponamiento se mantuvo entre 20 y 30 mmHg y se controló por turno.

El anestesista que asistió al paciente seleccionó el tamaño del tubo. La presión del neumotaponamiento se mantuvo entre 20 a 30mmHg y se registró por turno. Al ingreso en la UCI, los pacientes que recibieron ASS (Mallinckrodt, TaperGuard, Evac endotracheal tube; Covidien, Boulder, CO,USA) , fueron conectados a un sistema de aspiración subglótica con una presión negativa entre 100 y 150 mmHg. Una vez por turno, y después de medir la presión del neumotaponamiento, se instilaron 10 ml de agua estéril por la luz subglótica para evitar su obstrucción. En casos de obstrucción, se re-estableció la permeabilidad instilando un bolo de aire.

El principal objetivo del estudio fue la reducción en la densidad de incidencia de NAVM, y los objetivos secundarios incluyeron, días de ventilación mecánica por estancia en UCI, tasa de mortalidad y coste de adquisición de antimicrobianos durante la estancia en UCI. El comité de Ética de nuestra institución aprobó el estudio.

Los médicos del Departamento de Anestesia y de Enfermedades Infecciosas vigilaron diariamente a los pacientes para detectar la presencia de infecciones. El equipo del Prevención y control de Infecciones es multidisciplinar, con la participación de médicos y enfermeras de UCI, microbiólogos, especialistas en enfermedades infecciosas y preventivistas. Los datos de los pacientes se recogieron en un protocolo pre-establecido de la UCI de CCM ya utilizado de forma sistemática.

Las muestras del TRI en caso de sospecha de NAVM, se obtuvieron con aspirado endotraqueal (AET), catéter telescópico (CT) o ambos. Una muestra se consideró positiva si el recuento de bacterias fue $\geq 10^4$ ufc/ml para cada microorganismo en el AT, o $\geq 10^3$ ufc/ml para CT. Un diagnóstico de NAVM se hizo si cumplía criterios de acuerdo a las definiciones del Centro de Control de Enfermedades y Prevención (CDC) o tenían un CPIS > 6 (3,198). Se consideró como microorganismo no-patógeno el aislamiento (en cualquier recuento) de *Streptococcus* del grupo viridans, SCoN, *Neisseria* spp, *Corynebacterium* spp y *Candida* spp, al menos si no había otra evidencia.

Se evaluaron la relación entre las variables de referencia antes y después de la implementación de ASS. Las comparaciones entre ambos grupos fueron establecidas según relevancia clínica. Las variables cualitativas se muestran con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se recogieron como la media y desviación estándar (DE). Las variables

continuas fueron comparadas usando el *t*-test para variables con distribución normal o el test de la mediana para variables con distribución no normal. El test exacto de Fisher o χ^2 se usó para comparar variables categóricas. En el caso de variables cuantitativas se utilizaron métodos paramétricos (test de Student o análisis de la varianza) Las tasas de incidencia de neumonia (episodio/1000 días de ventilación mecánica) entre los grupos se comparó usando un análisis de regresión de Poisson. La proporción de la tasa de incidencia y el intervalo de confianza (IC 95%) fue calculado. Todos los test fueron de dos colas. La significación estadística fue fijada en una $p < 0,05$ para todos los test. El análisis estadístico fue realizado con Spss 12,0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) y Stata 11,0 (Stata Corp., College Station, TX, USA).

RESULTADOS

Este estudio comparó los resultados obtenidos en el periodo de Antes (Noviembre 2008 a Julio 2009) con el periodo de Después de la intervención (Agosto 2009 a Julio 2011) en 401 y 998 pacientes sometidos a CCM respectivamente. Las condiciones basales y las características de ambas poblaciones (antes y después) fueron comparadas en la Tabla 1. No hubo diferencias significativas entre los pacientes durante los dos periodos, con respecto a la edad, sexo, condiciones basales y EusoScore (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) (194)).

Los datos del procedimiento quirúrgico: tipo de cirugía, la media del tiempo de CEC, la media del tiempo de clampaje y otros datos obtenidos durante el periodo quirúrgico fueron también similares (Tabla 1).

Después de ajustar por la actividad educativa, las tasas de NAVM antes y después de la intervención fue respectivamente de 23,9 episodios/1.000

días de VM frente a 16,5 episodios/1.000 días de VM; $p=0,04$ (Tabla 2). No pudimos demostrar diferencias significativas en los agentes causantes de NAVM antes y después de la intervención. La mediana de los días de estancia en UCI antes y después de la intervención fue semejante; después de ajustar por el impacto de la educación: 507,5/1000 días frente a 377,5/1000 días de estancia en UCI ($p=0,009$). No hubo ninguna complicación relacionada a la ASS y no se encontraron diferencias en cuanto a la tasa de mortalidad entre ambos grupos.

El coste de antimicrobianos se redujo desde una media de 26.134€ / mes hasta 22.189€ / mes, es decir que se ahorraron 3.945 €/mes (Tabla 2). La media del coste de adquisición de tubos antes y después de la intervención fue de 50€ frente a 650€/ mes, respectivamente. Por lo tanto, la reducción del coste global fue de 3.300€/mes, que claramente compensa el extra-coste del tubo.

DISCUSIÓN

En este estudio se encontró que utilizar la ASS de forma sistemática en todos los pacientes intervenidos de CCM reduce la densidad de incidencia de NAVM, los días de VM y el coste de antimicrobianos. Además la reducción en el coste de antimicrobianos supera el aumento del coste de tubos endotraqueales requeridos para ASS. La incidencia de NAVM es particularmente alta en pacientes sometidos a CCM donde factores intra-operatorios y post-operatorios pueden prolongar la necesidad de ventilación mecánica >48 horas.

Las tasas de incidencia de NAVM, van desde 22,2 a 34,5/1.000 días de VM en pacientes sometidos a CCM; siendo la NAVM el factor de riesgo independiente más importante en la mortalidad (12, 24, 32). En nuestra

institución, el 46% de pacientes de alto riesgo que requirieron VM>48 horas desarrollaron un episodio de NAVM (32).

La aspiración de secreciones del espacio subglótico usando tubos que disponen de una tercera luz se recomienda para pacientes de alto riesgo (VM≥48-72 horas) en las guías de la ATS (American Thoracic Society) (101). Un estudio en nuestra UCI de CCM demostró que la aspiración subglótica de secreciones reduce la NAVM (217), pero predecir la población de alto riesgo y escoger el tubo correcto en la inducción de anestesia es un reto (32). El coste de usar estos tubos de 3 luces en toda la población sometida a CCM es preocupante, ya que estos tubos cuestan 13 veces más que los tubos de dos luces. Este estudio muestra, sin embargo, que el coste total de estos tubos es coste/efectivo, teniendo en cuenta la reducción en el coste de los agentes antimicrobianos.

La principal limitación de este trabajo es que nosotros enrolamos solo la población sometida a CCM y los resultados pueden no ser extrapolables a otras poblaciones. Un análisis de series temporales se debería haber realizado, pero el corto periodo en el que se llevó a cabo el estudio, excluyó tal análisis estadístico. Además, pequeñas diferencias en la práctica clínica entre los dos periodos tampoco se pueden excluir.

En nuestra opinión, la ASS debería ser implantada de forma rutinaria a todos los pacientes sometidos a CCM desde el momento de la inducción a la anestesia. El procedimiento es coste-efectivo, incluso en una población no seleccionada. La ASS debería ser aplicada sistemáticamente a todos los pacientes sometidos a CCM desde el momento de la inducción de anestesia.

Tabla 1: Características basales y variables quirúrgicas de los pacientes del estudio

	Antes N=401	Después N=998	p
Preoperatorio			
Edad en años, media (DE)	66,5 (12,0)	66,5 (13,1)	1,0
Sexo (%)M/H	162/239	402/596	0,84
Condiciones basales (%)			
Infarto de miocardio	59 (14,7)	111 (11,1)	0,06
Insuficiencia Cardíaca Congestiva	65 (16,3)	142 (14,3)	0,34
SNC	18 (4,48)	66 (6,61)	0,13
EPOC	71 (17,7)	161 (16,1)	0,47
Fallo renal	28 (6,9)	75 (7,5)	0,73
Diabetes mellitus	111 (27,7)	276 (27,7)	0,99
Úlcera péptica	11 (2,74)	30 (3,0)	0,78
Enfermedad vascular periférica	30 (7,48)	77 (7,71)	0,88
Euroscore logístico(±DE)	11,89 (12,36)	10,58 (11,43)	0,06
HTP severa	60 (15,0)	151 (15,1)	0,93
Tipo de cirugía (%)			
Recambio valvular	190 (47,4)	448 (44,9)	0,39
Cirugía coronaria	89 (22,2)	233 (23,3)	0,64
Mixta (valvular y coronaria)	58 (14,5)	130 (13,0)	0,47
Cirugía de Aorta	25 (6,2)	74 (7,4)	0,43
Datos quirúrgicos			
CEC(min), media (DE)	70,53 (35,06)	73,75 (35,02)	0,13
Clampaje aortico (min), media (DE)	122,35 (58,35)	126,65 (68,24)	0,29
Balón Intra-aórtico (%)	14 (4,2)	32 (3,2)	0,34

Tabla 2: Objetivos principal y secundarios.

	ANTES (9 MESES)	DESPUÉS (23 MESES)	P
Días de VM, mediana (RIQ)	1(1-1)	1(1-1)	0,48
Pacientes con VM>48 horas (%)	329 (82)	854 (85,6)	0,09
Estancia en días en UCI, mediana ,(RIQ)	4 (2-7)	4 (3-7)	0,42
NAVM/1.000 días de VM	23,9	16,5	0,04
Días de VM/1.000 días de estancia	507,5	377,5	0,009
Coste primario de antimicrobianos/1.000 días de estancia	71.384 €	63.446 €	0,002
Media del coste de antibióticos (mes)	26.134 €	22.189 €	0,002
Tasa de mortalidad	8,6	6,4	0,105

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

TERCER OBJETIVO

**EVALUAR EL PAPEL DE UN PROGRAMA DE ANTICIPACIÓN
TERAPEÚTICA EN PACIENTES QUE TRAS CIRUGÍA CARDIACA
MAYOR SIGUEN BAJO VENTILACIÓN MECÁNICA MÁS DE 48
HORAS Y QUE CONSTITUYEN EL GRUPO DE ALTO RIESGO PARA
DESARROLLAR NAVM**

INTRODUCCIÓN

La Neumonía asociada a Ventilación Mecánica (NAVМ) es la infección más frecuente en pacientes admitidos en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) y se asocia con mayor tiempo de hospitalización (11,219,220), aumento de los costes sanitarios (216), y tiene una mortalidad atribuible de un 15-45% en la mayoría de los estudios (221-223).

Los pacientes sometidos a Cirugía Cardíaca Mayor (CCM) son generalmente de edad avanzada y tienen condiciones que les predisponen a desarrollar NAVM, la cuál es la infección mas común en el postoperatorio de esta población (11, 32, 192, 204, 206, 217). En particular, los pacientes que requirieron ventilación mecánica más de 48 horas después de CCM tuvieron un alto riesgo de tener NAVM (46% de los casos en un estudio reciente (32).

El número de variables en este grupo de “alto riesgo” en las que se puede intervenir con medidas de prevención no-farmacológicas es muy limitado. En nuestro conocimiento, el valor y las consecuencias de la terapia anticipada con antibióticos de amplio espectro en la prevención de NAVM no ha sido bien estudiado con estudios randomizados.

Nuestro estudio intentó determinar si un ciclo corto de antibióticos de amplio espectro reduce la incidencia o retrasa la aparición de infecciones del tracto respiratorio inferior (TRI) en esta población de alto riesgo.

MATERIAL Y METODOS

Nuestra institución es un hospital general de referencia con 1.550 camas y aproximadamente 50.000 ingresos/año. El Departamento de Cirugía Cardiovascular es una Unidad que realizan aproximadamente unas 500 intervenciones anuales. La UCI de CCM dispone de 14 camas con una tasa de ocupación de un 80-90%. Las medidas generales de prevención incluyen la posición semisentada de pacientes intubados, higiene oral, intubación oral y el destete precoz. La descontaminación intestinal no se utilizó.

Diseño del Estudio:

Se trata de un estudio clínico académico (número de registro PI070896), prospectivo, randomizado y abierto que incluyó a los pacientes que cumplían los siguientes criterios:

- CCM reciente y VM>48 horas.
- Edad>18 años.
- No evidencia o sospecha de infección en el momento del enrolamiento.
- No haber recibido otros antibióticos que los prescritos (≤ 24 horas) para profilaxis de cirugía.
- No historia de alergia o intolerancia a los fármacos del estudio.
- No embarazo.

Durante el periodo del estudio (Enero 2007 a Diciembre del 2009), los pacientes que dieron su consentimiento informado fueron randomizados a dos grupos: el grupo de Intervención (INT) y el grupo de Control (CON). Inmediatamente después del enrolamiento, los pacientes del grupo de intervención recibieron 3 días de terapia anticipada (Meropenem y Linezolid) en las dosis estándar; los pacientes del grupo control fueron tratados de acuerdo a la práctica estándar y recibieron antibióticos sólo si clínicamente estaba indicado. Meropenem fue administrado a 1gr/8 horas IV en pacientes sin fallo renal; linezolid fue administrado a 600mg/12 horas IV. En pacientes que no pudieron recibir Linezolid por alguna razón, se utilizó Vancomicina (25mg/Kg IV) ajustado a los niveles de sangre como una alternativa contra potenciales microorganismos Gram positivos.

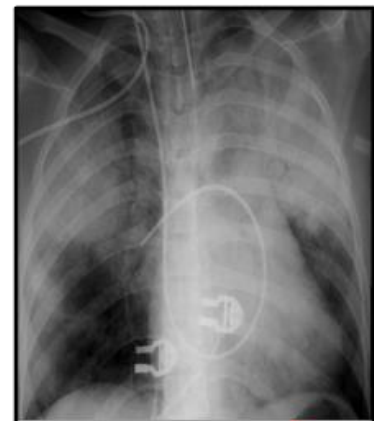
Métodos microbiológicos y muestras

Las muestras del Tracto Respiratorio Inferior fueron sistemáticamente obtenidas en los 3 días consecutivos al enrolamiento y cuando clínicamente estaba indicado. Los aspirados endotraqueales se obtuvieron diariamente en los 3 días después de la inclusión y se procesaron cuantitativamente. Las muestras con $\geq 10^4$ u.f.c/ml de microorganismos que generalmente causan neumonía fueron considerados como significativas. Este umbral se seleccionó a fin de aumentar la sensibilidad. Sólo los pacientes con signos y síntomas atribuibles a los patógenos se consideraron infectados. Por otra parte, al día siguiente al enrolamiento (día +3 después de la cirugía) se tomó un cultivo con catéter telescópado (CT) que se consideró significativo si el recuento de bacterias era $\geq 10^3$ u.f.c/ml.

Las muestras del TRI en caso de sospecha de NAVM, TBX o ambos fueron obtenidas mediante un AET y/o CT. Cuando la aspiración no fue productiva

se instilaron 5ml de Ringer Lactato. Las secreciones obtenidas por AET se coleccionaron en un recipiente para muestras tipo Lukens (Sherwood Medical, Tullamore, Ireland). Una muestra se consideró positiva si el conteaje de bacterias fue al menos de 10^4 u.f.c/ml de cada microorganismo obtenido usando BAS y de al menos 10^3 u.f.c/ml de cada microorganismo si se usó CT.

Todos los microorganismos fueron identificados usando métodos estándar y la sensibilidad se determinó de acuerdo a las recomendaciones del National Institute for Clinical Laboratory Standards. Las concentraciones mínimas inhibitorias de Linezolid se determinaron por procedimientos estándar de microdilución y por E-test (74)



48h VM
CT+BAS

+3 días
BAS

+4 días
BAS

Sospecha de
NAVM /TBX

Definición de NAVM

Los pacientes con VM>48 horas fueron diagnosticados de NAVM en base a la presencia de un nuevo infiltrado pulmonar en la radiografía y si cumplían al menos dos de los siguientes criterios: temperatura >38,5° o hipotermia (Temperatura<36°), leucocitosis $\geq 12 \times 10^9/l$, secreciones purulentas o una reducción en la $PO_2 / FiO_2 \geq 15\%$ de acuerdo a la definición del CDC(1, 198). El aislamiento de uno o más microorganismos patógenos con contaje bacteriano significativo fue preciso para confirmar el diagnóstico de NAVM.

La definición para TBX fue idéntica a la de NAVM excepto por la ausencia de infiltrado pulmonar. Para excluir colonización, los pacientes con traqueobronquitis tuvieron que presentar fiebre o hipotermia, leucocitosis, secreciones traqueales purulentas o una reducción de $PO_2 / FiO_2 \geq 15\%$ no atribuible a otras causas (198). Solo se consideró el primer episodio de NAVM. Los pacientes que desarrollaron NAVM después de un episodio de TBX se clasificaron como NAVM.

Se consideraron como microorganismos no patógenos en cualquier concentración: *Streptococcus* del grupo viridans, SCoN, *Neisseria* spp, *Corynebacterium* spp y *Candida* spp, al menos si no había otra evidencia.

Objetivos

El principal objetivo del estudio fue la reducción de incidencia y densidad de incidencia de NAVM, traqueobronquitis (TBX) o la combinación de ambos (ITRI) en el grupo de Intervención.

Objetivos secundarios:

- Días de Ventilación Mecánica (VM), estancia en UCI y en el hospital
- Tasa de mortalidad
- Coste de antimicrobianos durante la estancia en UCI.
- Impacto ecológico en la UCI de CCM (emergencia de Resistencia antimicrobiana, sobreinfecciones y diarrea asociada a *Clostridium difficile*).

El Comité de Ética de nuestra institución aprobó el estudio y todos los pacientes dieron su consentimiento informado antes de la inclusión en el estudio.

Seguimiento de los pacientes

Los pacientes fueron seguidos diariamente para vigilar la presencia de infecciones tanto por los médicos del Departamento de Anestesia como por los especialistas de Enfermedades Infecciosas que participaban en el estudio. Los datos clínicos fueron recogidos en un protocolo pre-establecido y no se realizaron cultivos de vigilancia sistemáticos.

Información Pre-quirúrgica

Incluye datos epidemiológicos, enfermedad de base y “scores” estándar (ASA, EuroSCORE, índice de comorbilidad de Charlson, “score” canadiense y APACHE II) en el ingreso a la UCI y en el estudio (224).

Información Quirúrgica

Incluye el tipo de cirugía, indicación, duración, tiempo de circulación extracorporea del by-pass, tiempo de clampaje aortico, necesidad de transfusiones, re-intervención, profilaxis antimicrobiana y necesidad de soporte inotrópico. La profilaxis antimicrobiana consistió en 2gr de cefazolina antes de la cirugía y cada 8 horas después de la cirugía para completar un total de 3 dosis. Un paciente con alergia a cefazolina recibió vancomicina (1gr) antes de la cirugía.

Información Post-quirúrgica

Incluye estancia en la UVI y en el hospital, horas de ventilación mecánica (VM), y necesidad de traqueostomía. Se recogieron otras infecciones además de NAVM. En pacientes con sepsis, el “score” de Bone para severidad de sepsis también se recogió. Los pacientes enrolados fueron seguidos prospectivamente hasta la aparición de NAVM, TBX o ambos, hasta que se extubaron, fueron dados de alta del hospital o fallecieron. Las variables evolutivas incluían también incluyeron antimicrobianos administrados, diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD), estancia en UCI, estancia hospitalaria y mortalidad.

Impacto Ecológico en la UCI-CCM

Con el fin de evaluar el impacto ecológico del uso de antibióticos en la UCI-CCM se compararon los datos desde el Departamento de Microbiología en dos periodos: “Antes” y “Después” del estudio. El periodo “Antes” del estudio incluyó los años 2004-2006 y el periodo “Después” del estudio incluyó los años 2008-2010.

Análisis Estadístico:

Se estimó un tamaño muestral de 116 pacientes (58 en cada brazo), considerando que la intervención causaría una diferencia de un 50% entre los grupos en la incidencia de ITRI para una potencia de un 80% y una significación de un 5%. El estudio se interrumpió prematuramente debido a la aparición de resistencias a Linezolid de SCoN en la unidad que se interpretó como potencialmente relacionado con el estudio.

Se evaluó la relación entre las variables de referencia para ambos grupos. Las comparaciones entre los grupos fue establecida por relevancia clínica de acuerdo a las recomendaciones CONSORT (225). Las variables cualitativas aparecen con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se presentan como la media y desviación estandar (DE) y como la mediana y el rango inter-cuartílico (RIQ), si su distribución fue no-normal. Las variables continuas con distribución normal fueron comparadas usando el *t*-test; las variables continuas con distribución no normal se compararon usando la mediana del test. El test de χ^2 o test exacto de Fisher se usó para comparar variables categóricas.

La tasa de incidencia de infección del tracto respiratorio inferior (neumonía y/o traqueobronquitis (episodios/1.000 días de VM) entre los grupos se compararon usando un análisis de regresión de Cox incluyendo todas las variables estadísticamente asociadas con el tratamiento en el análisis bivariable (edad, cirugía coronaria, y escala McCabe y Jackson, las cuales encontramos diferentes en ambos grupos). Se calculó el HR (hazard ratio) controlando esas variables, con el propósito de excluir variables de confusión en las conclusiones finales. Se calculó el HR y el intervalo de confianza (IC) del 95%.

Todos los test fueron de dos colas. El nivel de significación fue de una $p < 0,05$ para todos los tests. El análisis estadístico fue realizado con el programa estadístico SPSS 12,0 y Stata 9,0.

RESULTADOS:

Durante el periodo del estudio, 1.250 pacientes fueron sometidos a CCM. De ellos, 234 pacientes precisaron VM > 48 horas. Finalmente, 156 casos fueron excluidos por diferentes razones (pacientes que ya recibían terapia antimicrobiana diferente a la profilaxis, no querer participar en el estudio, cirugía urgente, trasplante u otras razones). Los restantes, 78 pacientes componen el grupo por Intención de Tratar (ITT) y el grupo por protocolo que fueron randomizados al grupo de Intervención (40 pacientes) o al Grupo de Control (38 pacientes), (Figura 1).

Las condiciones basales y variables quirúrgicas de ambos grupos se comparan en la Tabla 1.

Los resultados de ambos grupos (INT y CON) se muestran en la Tabla 2. Los días de VM (mediana, RIQ), fueron similares en ambos grupos: 6 (4-17,5) frente a 6 (4-16), aunque, como la mortalidad fue más alta en el grupo control, los pacientes del grupo intervención estuvieron ventilados más tiempo: 444 frente a 503 días (NS). La tasa acumulativa de incidencia de NAVM durante el periodo del estudio fue de 20,88 episodios/1.000 días de VM. Cuando se diagnosticó por separado NAVM y TBX no se demostró una diferencia significativa en la densidad de incidencia entre los dos grupos. Cuando los episodios del ITRI se analizaron juntos se encontraron diferencias significativas en las tasas de incidencia entre el grupo de

intervención y el grupo control respectivamente (31,79 episodios /1.000 días de VM frente a 64,78 episodios /1.000 días de VM, $p=0,03$.)

Los episodios de NAVM o TBX aparecieron significativamente más tarde en el grupo de intervención (9,0 días (RIQ: 9-23), frente a 4,5 días (RIQ: 3-9), $p=0,02$) en el grupo control. No se encontraron diferencias significativas en los objetivos secundarios del estudio que incluían: días de estancia en UCI u hospital, días de VM y necesidad de traqueostomía. Tampoco se encontraron diferencias entre los dos grupos en incidencia de otras infecciones no respiratorias, consumo de antimicrobianos o incidencia de DACD o mortalidad (Tabla 2). De los 15 pacientes que desarrollaron NAVM, 9 de ellos desarrollaron sepsis severa y 6 de ellos tuvieron bacteriemia.

Microbiología de la colonización y NAVM/TBX:

Los microorganismos considerados colonizadores aislados en el TRI en ambos grupos (un microorganismo por paciente) se comparan en la Tabla 3. No detectamos tendencias a la colonización diferentes de microorganismos entre el grupo control y el grupo de intervención.

Los microorganismos que causaron los episodios de ITRI en ambos grupos (NAVM o TBX) se muestran en la Figura 2 (un microorganismo por episodio) No se pudo demostrar diferencias significativas en los agentes etiológicos causantes de la NAVM o TBX entre ambos grupos.

Impacto ecológico de la implantación de la terapia anticipada con antibióticos de amplio espectro en la UCI de CCM.

Para determinar el impacto ecológico de la introducción de la terapia anticipada de NAVM/TBX se analizaron distintos parámetros en toda la población que ingresó en la UCI de CCM en un periodo de 3 años antes de la introducción del protocolo (2004-2006) y en un periodo de 3 años desde el comienzo y el final del protocolo (2008-2010) (Tabla 4).

La tabla 4 muestra los datos obtenidos del Departamento de Microbiología sobre la evolución de la incidencia por 1.000 ingresos de la UCI de CCM de diferentes parámetros durante ambos periodos. Cuando se analizaron las DDDs de meropenem y linezolid prescritas en toda la población de la unidad de CCM en ambos periodos, sólo meropenem mostró un aumento significativo (media de DDDs/ 100 estancias, 16,7 durante el primer periodo y 24,3 en el segundo periodo; $p=0,04$).

No fuimos capaces de demostrar ningún aumento significativo en el número de microorganismos aislados en el Departamento de Microbiología en la incidencia de infecciones causadas por bacterias Gram negativas multiresistentes. No hubo un aumento en las infecciones causadas por *P. aeruginosa*, *P. aeruginosa* resistente a meropenem, o en los episodios de *A. baumannii*- multiresistentes.

En las infecciones por Gram positivos, hubo una reducción significativa en SAMR ($p < 0,01$) e infecciones por SAMS. Sin embargo, durante el segundo periodo se detectó *Staphylococcus* Coagulasa Negativo Resistente a Linezolid (Linezolid-R SCoN), (20 pacientes) y *S. aureus* Resistente a Linezolid (1 paciente) como colonizadores o agentes de infección que no estaban presente en el Periodo anterior al estudio. Todos los SCoN mostraron una CMI > 4 mg/L por ambos métodos (microdilución y E-test). Los rangos de CMIs fueron de 8 a más de 256 mg/L. Los mecanismos de

resistencia a Linezolid fueron múltiples. Nueve SCoN eran portadores del Gen cfr; 6 tenían la mutación del Gen 62576T, y los 5 restantes presentaban ambos mecanismos de resistencia. Los *S.aureus* resistentes a linezolid eran portadores del gen cfr. De los 21 pacientes con aislados con resistencia a linezolid; 13 presentaron infección y los 8 restantes eran colonizaciones.

Análisis multivariable

En un análisis multivariable ajustado por edad, cirugía coronaria y pronóstico de condiciones basales, las diferencias entre la densidad de incidencia de infección del tracto respiratorio inferior entre el grupo Control y el de Intervención fue significativa (Tabla 5).

DISCUSIÓN

Este estudio muestra que incluso un ciclo corto de antibióticos de amplio espectro puede reducir la incidencia y retrasar la aparición de Infecciones del Tracto Respiratorio Inferior (Combinación de NAVM+TBX) en pacientes sometidos a VM después de Cirugía Cardíaca Mayor. Sin embargo, no fuimos capaces de demostrar una reducción en los días de estancia en UCI o mortalidad entre los grupos del estudio. En el periodo siguiente al estudio se detectó un aumento en el número de *Staphylococcus* resistentes a linezolid (*S.coagulasa* negativo y *S. aureus*) en la UCI de CCM.

La NAVM es la infección más frecuente que ocurre en CCM con tasas de incidencias que van desde un 5,7 a 21,6% y densidades de incidencia que van desde un 22,2 a 34,5/1.000 días de VM en todos los

pacientes sometidos a cirugía (11, 12, 32, 226, 227). Sin embargo, los pacientes que requirieron VM>48 horas después de CCM constituyen el grupo de riesgo (11, 32, 226). En ese subgrupo de pacientes, nuestro grupo mostró en un estudio previo que el 46% tuvo un episodio de NAVM (32).

Generalmente, medidas preventivas no-farmacológicas se aplican sistemáticamente en esta población, y pocas variables siguen abiertas a la intervención(12, 32, 226, 228, 229).

En cuanto, al uso de agentes antimicrobianos para profilaxis o tratamiento anticipado de NAVM, estrategias tales como el uso de clorhexidina para higiene oral están aun en debate (230, 231). El uso de antibióticos en aerosoles ha sido discutido sin una conclusión firme sobre su eficacia (232, 233).

La descontaminación Selectiva Digestiva (DSD) con antibióticos tópicos (con o sin antibióticos intravenosos) sigue estando en debate (234). Un meta-análisis llevado a cabo por Silvestri et al(137), realizado entre 1987 y 2005, que incluyó 8.065 pacientes críticos concluye que la DSD reduce significativamente el conjunto de bacteriemias por Gram-negativos y también la mortalidad. Otros estudios también muestran una disminución en la incidencia de NAVM (120, 137, 235, 236). Una revisión sistemática de la Cochrane demostró que la combinación profiláctica de antibióticos tópicos y antibióticos de profilaxis sistémicos reducía la ITRI y la mortalidad global en pacientes ingresados en cuidados intensivos. La profilaxis basada en el uso de agentes tópicos sólo reduce infecciones respiratorias pero no mortalidad (26, 138). El antibiótico sistémico más usados para la prevención de NAVM es Ceftriaxona, habitualmente administrado durante un periodo corto de tiempo. Sin embargo, este fármaco tiene un espectro inadecuado para

eliminar los patógenos más comunes que causan NAVM tardía, incluyendo SAMR, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacteriaceae productora de BLEE* (123). Nosotros especulamos que si los antibióticos sistémicos son los componentes más efectivos de la DSD; quizás una combinación de antibióticos de amplio espectro de actividad antibacteriana, aplicada durante un periodo de 3 días, podría ser incluso más efectiva (139). Se seleccionó este régimen de amplio espectro porque los datos previos de esta unidad habían demostrado que patógenos resistentes estaban también presentes en las NAVM precoces. De hecho, muchos de estos pacientes fueron intervenidos después de varios días de ingreso hospitalario, lo que aumentó el riesgo de patógenos multi-resistentes.

Aunque nuestros datos muestran una reducción de la densidad de incidencia del TRI, no se encontraron diferencias significativas para NAVM o TBX como entidades individuales, probablemente debido al número escaso de pacientes que pudimos incluir en el estudio.

El segundo objetivo principal del estudio fue el impacto ecológico de un tratamiento anticipado de amplio espectro. El desarrollo de resistencias en DSD ha sido siempre una causa de preocupación, pero este riesgo nunca ha sido demostrado en ensayos clínicos de DSD (237, 238).

Los indicadores y el momento de monitorizar el impacto ecológico está lejos de aclararse, pero en nuestra opinión, la evolución de la resistencia debería ampliarse a pacientes no tratados en la UCI. El desarrollo de resistencias puede no ocurrir durante el estudio o inmediatamente después, pero puede desarrollarse y aparecer en otros pacientes. En nuestro conocimiento, esta posibilidad no ha sido bien evaluada en el pasado.

En la UCI donde se realizó el estudio, no se encontraron resistencias a bacterias gram negativas aisladas en los pacientes enrolados en el estudio. Sin embargo, se detectaron aislamientos de *Staphylococcus* Resistentes a Linezolid (principalmente *Staphylococcus* Coagulasa Negativos pero también un caso de *S. aureus*). La relación de causalidad entre el uso de linezolid en el protocolo y la emergencia de resistencias no se puede establecer, porque el consumo de linezolid no aumentó significativamente durante el periodo del estudio. Los mecanismos de resistencia al linezolid fueron variados e implicó a diferentes clones. Un año más tarde (2011) se detectó *S. aureus* R-linezolid en otra UCI del hospital. Fue causado por otro clon diferente al encontrado en la UCI de CCM, y se controló rápidamente.

La principal limitación de nuestro estudio, fue el escaso número de casos enrolados, pero como mencionamos una proporción alta de pacientes de riesgo no cumplieron los criterios de inclusión.

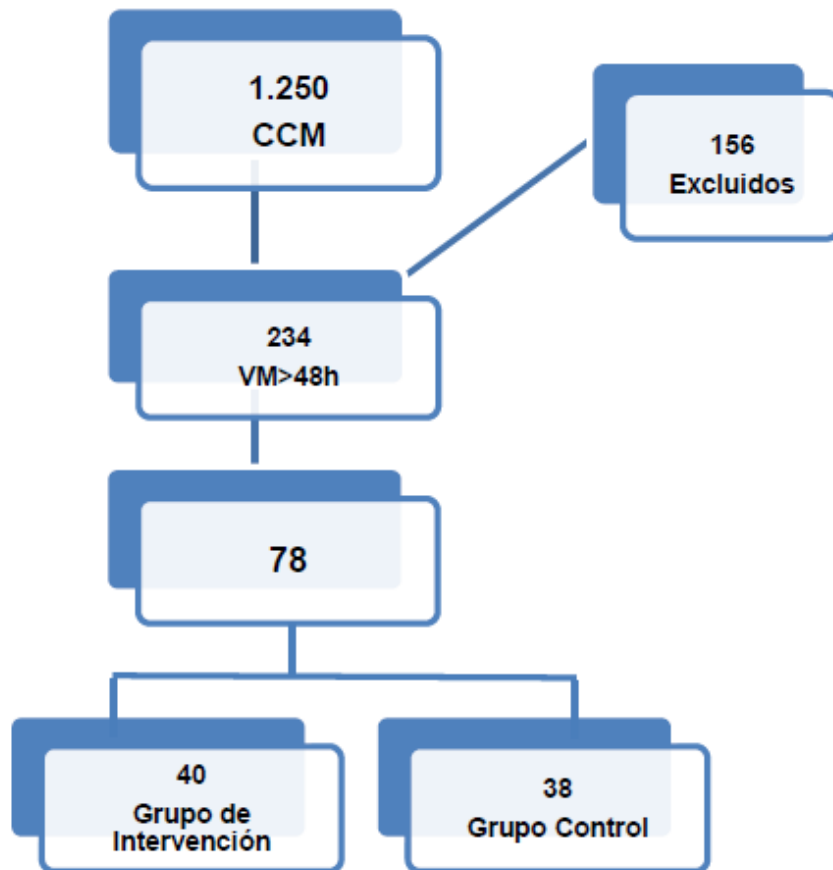
La segunda limitación, es que sólo se enroló a pacientes de alto riesgo de infección después de CCM, consecuentemente no se puede extrapolar a otras poblaciones. Finalmente, no fue un estudio ciego y solo se llevo a cabo en un centro. Sin embargo, nuestra intención era “como prueba de concepto” demostrar este efecto en una población uniforme de alto riesgo como es la que sigue a pacientes sometidos a CCM.

Este estudio muestra que un ciclo corto de antibióticos de amplio espectro puede reducir la incidencia y retrasar el desarrollo de Infecciones del Tracto Respiratorio Inferior (NAV+TBX) en pacientes de alto riesgo sometidos a Cirugía Cardíaca Mayor. Esos resultados sin embargo, deben contrastarse con el riesgo de inducir a cambios ecológicos con la presencia

de microorganismo multi-resistentes. En nuestra opinión otros fármacos y terapias anticipadas más largas deberían estudiarse.

.

Figura 1. Selección de pacientes del estudio



CCM: Pacientes intervenidos de Cirugía Cardíaca Mayor

VM: Pacientes con ventilación mecánica

Tabla 1: Características basales y variables quirúrgicas de los pacientes del estudio

	Control N=38	Intervención N=40	p
Preoperatorio			
Media de edad en años (DE)	72,5 (9,6)	67,0 (9,8)	0,01
Sexo Hombre (%)	20 (52,6)	18 (45,0)	0,50
Condiciones basales (%)			
Infarto de miocardio	8 (21,1)	4 (10,0)	0,18
Insuficiencia Cardíaca Congestiva	14 (36,8)	14 (35,0)	0,86
SNC	2 (5,3)	2 (5,0)	0,96
EPOC	6 (15,8)	7 (17,5)	0,84
Fallo renal	8 (21,1)	7 (15,7)	0,69
Diabetes mellitus	13 (34,2)	11 (27,5)	0,52
Úlcera péptica	6 (15,8)	2 (5,0)	0,12
Enfermedad vascular periférica	7 (18,4)	2 (20,0)	0,86
Neoplasia	3 (7,9)	5 (12,5)	0,50
Euroscore logístico(±DE)(194)	7,55 (2,9)	7,18 (3,0)	0,57
Enfermedad de base (McCabe),(%)(239)	89,5	77,5	0,15
Indice de Comorbilidad,Charlson(±DE)(195)	2,16 (2,0)	2,05 (2,2)	0,66
Media score Canadiense (±DE) (224)	1,63 (1,4)	1,29 (1,3)	0,50
Clase funcional de la NYHA, III o IV (240)	65,8	70,0	0,69
Pacientes con ASA>3(%)	97,4	97,5	0,97
Tipo de cirugía (%)			
Recambio valvular	18 (47,4)	19 (47,5)	0,99
Cirugía coronaria	10 (26,3)	3 (7,5)	0,02
Mixta (valvular y coronaria)	8 (21,1)	12 (30,0)	0,37
Datos quirúrgicos			
Media de CPBT (min) (DE)	150 (70,6)	150 (69,1)	0,96
Media de cirugía extracorpórea(min) DE)	83,7 (45,8)318	84,6 (39,6)	0,92
Media de clampaje aortico (min) (DE)	(86,6)	316 (10,4)	0,91
Nº de transfusiones,media (DE)	5,05 (2,9)	4,68 (2,7)	0,56
Pacientes con profiláxis con cefazolina (%)	97,4	100	0,30
Necesidad de soporte inotrópico (%)	100	87,5	0,02

Tabla 2: Resultados clínicos de todos los pacientes randomizados

	Control N=38	Intervención N=40	p
Episodios de NAVM (%)	8 (21,1)	7 (17,3)	0,69
NAVM/ 1.000 días de VM	32,29	20,23	0,14
Episodios de TBX (%)	8 (21,1)	4 (10,0)	0,18
TBX/ 1000 días de VM	32,39	11,56	0,10
Episodios de NAVM+TBX (%)	16 (42,2)	11 (27,5)	0,17
NAVM+TBX /1.000 días de VM	64,78	31,79	0,03
Días de VM antes del episodios de NAVM o TBX, Mediana (RIQ)	4,5 (3-9)	9 (2-23)	0,02
Días de VM , Mediana (RIQ)	6 (4-17,5)	6 (4-16)	0,94
Días de estancia en UVI, Mediana (RIQ)	12 (6-22)	10 (7-9,5)	0,77
Días de estancia en el hospital, Mediana (RIQ)	18 (12,7-36,0)	20,5 (13,0-38,5)	0,90
Mortalidad (%)	15 (39,4)	11 (27,5)	0,26
Media de DDDs (DE)	19,5 (38,0)	22,2 (25,6)	0,70
Episodios de DACD (%)	1 (2,6)	2 (5,0)	1,00
Otras infecciones no respiratorias (%)	11 (28,9)	8 (20,0)	0,36

Tabla 3 Microorganismos aislados de pacientes colonizados durante el periodo total del estudio (un microorganismo por paciente).

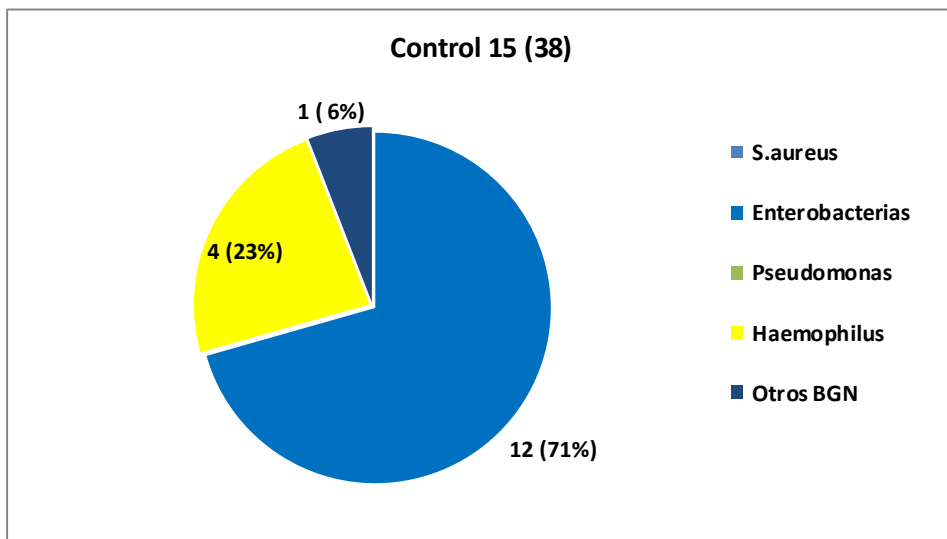
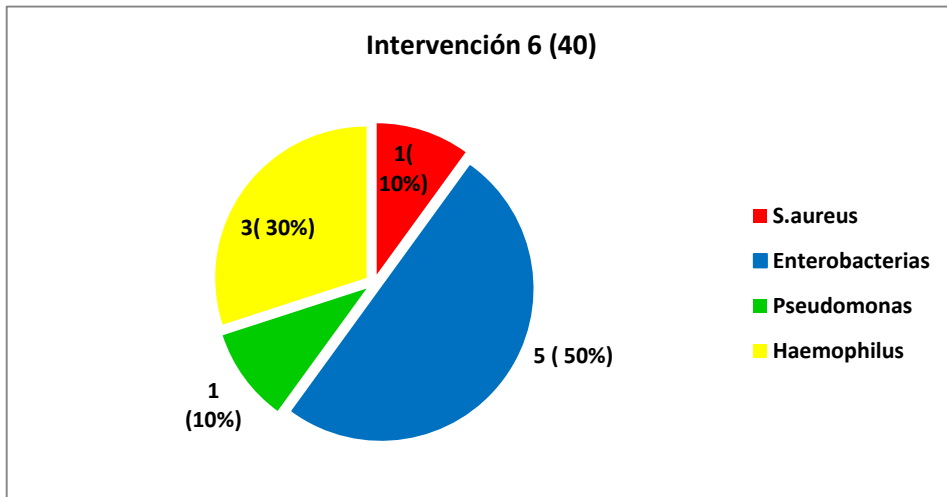


Figura 2: Etiología de los episodios de NAVM o TBX.

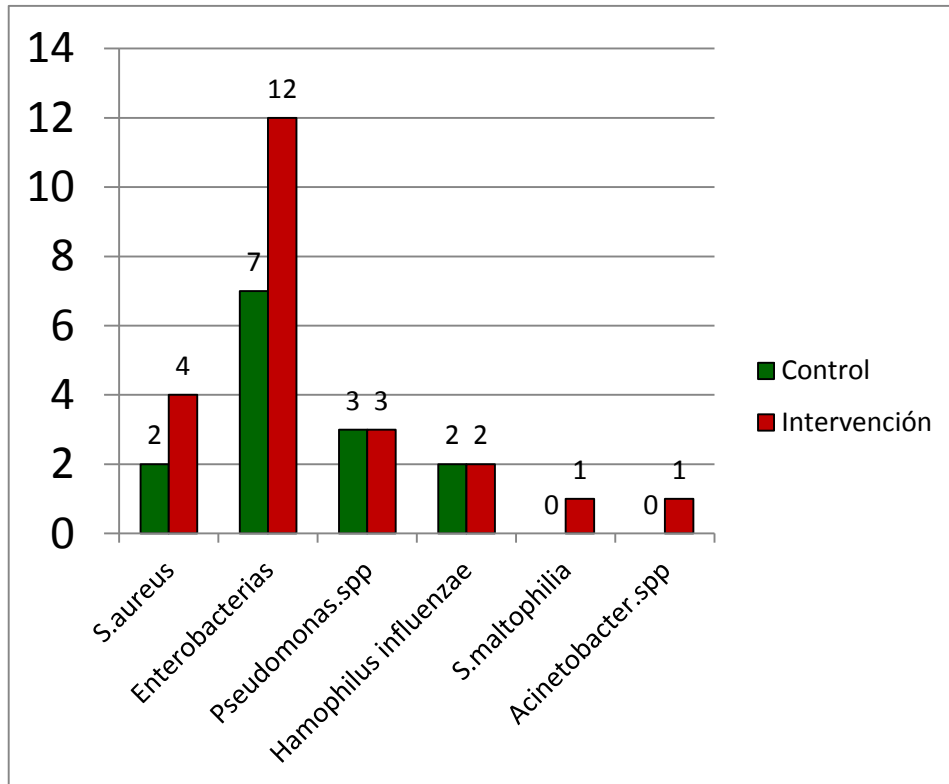


Tabla 4: Impacto Ecológico

	<u>2004 2006</u>	<u>2008 2010</u>	<u>p</u>
Ingresos en CCM	1826	1908	--
DDDs de linezolid	1228	1390	0,60
Media anual DDDs de linezolid/100 estancias en el hospital (DE)	10,3 (2,08)	10,7 (0,80)	0,80
DDDs de meropenem	2008	3118	0,08
DDDs de meropenem/100 estancias en el hospital, media (DE)	16,7 (3,5)	24,3 (3,2)	0,04
Cultivos + para bacterias en el Departamento de Microbiología	2419	1875	--
Cultivos positivos/1.000 ingresos	1324,7	982,7	<0,01
Episodios de <i>S.aureus</i> /1.000 ingresos	106 (58)	79 (41,4)	0,02
Episodios de SAMR /1.000 ingresos	61 (33,4)	21 (11,0)	<0,01
Infección por <i>S. aureus</i> R-Linezolid /1.000 ingresos	0 (0)	1 (0,52)	0,51
Colonizados/Infección de SCoN (episodios/1.000 ingresos)	291 (159,3)	277 (145)	0,27
Colonizados/Infección con SCoN R-Linezolid (episodios/1.000 ingresos)	0 (0)	20 (1,04)	<0,01
Episodios de <i>P.aeruginosa</i> /1000 ingresos	118 (64,6)	109 (57,0)	0,79
Episodios de <i>P.aeruginosa</i> R-meropenem /1000 ingresos	39 (21,3)	34 (17,8)	0,44
Episodios por <i>A.baumannii</i> MDR/1000 ingresos	13 (7,1)	11 (5,7)	0,61

Tabla 5. Análisis Univariable y Multivariable del impacto de la terapia anticipada en la incidencia de ITRI.

		Número Eventos	Tiempo hasta la exposición	Tasa/ 1.000 días paciente	HR(95%IC) Univariable ajustado	p
NAVM +	INT	11	346	31,79	0,41 (0,18-0,91)	0,025
	TBX CON	16	247	64,77	0,33 (0,12-0,89)	0,022
NAVM	INT	7	448	15,62	0,66 (0,24-1,85)	0,428
	TBX CON	8	336	23,80	0,82 (0,26-2,55)	0,734
TBX	INT	4	401	9,97	0,45 (0,14-1,51)	0,182
	TBX CON	8	348	22,98	0,56 (0,13-2,35)	0,415

Ajustado por edad, CABG y Condiciones basales.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

CUARTO OBJETIVO

ESTUDIAR EL PAPEL DE UN CONJUNTO (PAQUETE) DE MEDIDAS PREVENTIVAS INTRODUCIDAS SECUENCIALMENTE EN LA PREVENCIÓN DE NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDIACA MAYOR.

INTRODUCCIÓN

La Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica (NAVVM), es la infección más frecuente en pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos. Se asocia a mayor estancia hospitalaria (12, 219, 220) y aumento de costes (241) y tiene una mortalidad atribuible que va desde un 8,1% a un 31,9% (14, 222, 242). Los “bundles” de medidas preventivas para reducir la incidencia de NAVVM generalmente consisten en intervenciones basadas en las guías (144, 241, 243), las cuales generalmente se implementan simultáneamente. Estos “bundles” están evaluados en UCIs mixtas, pero no en UCIs de pacientes sometidos a Cirugía Cardíaca Mayor (CCM) (228).

El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de la implementación de 4 medidas introducidas secuencialmente para reducir la NAVVM en un periodo de 35 meses en la UCI-CCM. Las 4 medidas fueron: un programa de educación, aspiración de secreciones subglóticas, introducción de un angulómetro para mejorar la posición de los pacientes y el reforzamiento de la higiene oral con clorhexidina.

MATERIAL Y METODOS

Nuestra institución es un hospital general con 1.550 camas y aproximadamente 50.000 ingresos/anuales. Más de 500 intervenciones de CCM se realizan anualmente, por ser una unidad de referencia.

Diseño de estudio

Estudio ecológico, prospectivo con controles históricos para analizar los pacientes de CCM. Se comparó la incidencia de NAVM antes (9 meses) y durante el “bundle” (35 meses).

La primera medida fue un programa de educación diseñado por un panel de expertos sobre NAVM de nuestra institución. Este programa consistía en 8 sesiones (15 minutos cada una) dirigida a todos los trabajadores de la UCI-CCM.

La segunda medida fue la aspiración sistemática de secreciones usando un TET TaperGuard Evac (Mallinckrodt, USA), durante un periodo de 13 meses. En el tiempo de implementación de esta medida, sólo esos tubos traqueales estaban disponibles en la unidad para asegurar su adherencia. La aspiración traqueal a través de la tercera luz se realizó con una presión negativa entre 100-150 mmHg. La presión del neumotaponamiento se mantuvo entre 20 y 30 mmHg y se registró una vez por turno.

La tercera medida fue la incorporación de un angulómetro en el respaldo de las camas que permitiera registrar la posición semisentada del paciente.

La cuarta medida fue la higiene oral con clorhexidina cada 8 horas y registrada por turno. La adherencia con la posición correcta del paciente y la higiene oral fue registrada una vez al día por una enfermera. Ningún otro cambio en el cuidado de los pacientes se incluyó durante el periodo del estudio.

Objetivo principal

El principal objetivo fue la reducción de la densidad de incidencia de NAVM.

Objetivos secundarios

Días de estancia en UCI, días de ventilación mecánica por estancia en UCI, tasa de mortalidad, coste de la adquisición de antimicrobianos durante su estancia en UCI y adherencia con todas las medidas.

Ética

El comité de Ética de nuestra institución (Hospital Gregorio Marañón) aprobó el estudio y nos dispensó de la necesidad de pedir el consentimiento informado porque se siguieron las recomendaciones de las guías sobre la prevención de NAVM.

Seguimiento

Los médicos del Departamento de Anestesia y Microbiología y Enfermedades Infecciosas vigilaron diariamente la presencia de infección. El equipo de control de Infección fue multidisciplinar y lo componen médicos y enfermeras de la UCI, microbiólogos, especialistas en enfermedades infecciosas y trabajadores del Departamento de Medicina Preventiva. Los datos se recogieron en un protocolo pre-establecido que es sistemáticamente usado en la UCI-CCM.

Muestras en pacientes con sospecha de infección en el tracto respiratorio inferior

Las muestras del tracto respiratorio inferior en pacientes con sospecha de NAVM se obtuvieron mediante aspirado endotraqueal, telescopado o ambos. Cuando la aspiración no fue productiva, se instilaron 5ml de Ringer Lactato. Las secreciones obtenidas por aspirado endotraqueal se coleccionaron en un recipiente de Lukens (Sherwood Medical, Tullamore, Ireland). Una muestra se consideró positiva cuando el conteo de bacterias fue de $\geq 10^4$ ufc/ml para cada microorganismo obtenido usando aspirado endotraqueal y $\geq 10^3$ ufc/ml usando telescopado.

Todos los microorganismos fueron identificados usando métodos estandar y la sensibilidad se determinó de acuerdo a las recomendaciones estándar del "Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI).

NAVM

Los pacientes ventilados >48 horas fueron diagnosticados de NAVM basandose en la presencia de un nuevo o progresivo infiltrado en la radiografía y al menos si cumplían 2 o más de los siguientes criterios: temperatura $>38.5^{\circ}\text{C}$ o hipotermia $<36^{\circ}\text{C}$, leucocitosis $\geq 12 \times 10^9/\text{l}$, secreciones purulentas, y una reducción $\geq 15\%$ en $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de acuerdo a las definiciones del Centro de Control de Enfermedades y Prevención (CDC) (198). Los pacientes con un score de infección pulmonar (CPIS) mayor de 6 también fueron diagnosticados de NAVM (3). El aislamiento de 1 o más microorganismos patógenos en recuento significativo se requirió para confirmar el diagnóstico de NAVM.

Al menos sin otra evidencia, se consideraron como no patógenos el aislamiento (en cualquier concentración) de los siguientes microorganismos en secreciones respiratorias bajas: *Streptococcus* del grupo viridans, *Staphylococcus* coagulasa negativo, *Neisseria* spp, *Corynebacterium* spp, y *Candida* spp.

Las prácticas en el diagnóstico no cambiaron después de la educación, y no se realizaron cultivos de vigilancia.

Análisis estadístico

La relación entre las variables basales fueron evaluadas antes y durante la implementación de las diferentes medidas preventivas. La comparación entre grupos se estableció por relevancia clínica. Las variables cualitativas aparecen con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas son registradas como la media y desviación estándar o mediana y rango intercuartilico, si era necesario. Las variables continuas se compararon usando el *t*-test para variables con distribución normal o el test de la mediana para variables con distribución no normal. El test de Fisher se usó para comparar variables categóricas.

Las tasas de incidencia de neumonía (episodios/1.000 días de VM), el coste de antimicrobianos y los días de ventilación mecánica se compararon antes y durante las intervenciones. Para evaluar el impacto de las medidas secuenciales se realizó un análisis de tiempo-serie con el test de regresión de Poisson. Los cambios en la tendencia del tiempo se expresaron como proporción de tasa de incidencia (IRR) y 95% de intervalo de confianza (IC) para el modelo completo y para cada medida. La IRR expreso el efecto acumulativo de cada intervención.

Los días de ventilación mecánica, la estancia en UCI y el coste de antimicrobianos se calculó con un modelo de regresión lineal.

Todos los estadísticos fueron de dos colas. La significación fue de $p < 0.05$ para todos los tests. El análisis estadístico fue realizado con SPSS 12,0 y Stata 11,0.

RESULTADOS

Se compararon los resultados obtenidos antes (Noviembre 2008 a Julio 2009) y durante las intervenciones (Agosto 2009 a Junio 2012).

No se encontraron diferencias significativas en las condiciones y características de las poblaciones en cada periodo y ambos grupos fueron semejantes.

El tipo de cirugía, la media del tiempo de extracorporea, el tiempo de clampaje aórtico y otros datos que se obtuvieron durante la cirugía fueron similares (Tabla 1).

Objetivo principal: Tasa de NAVM

Las tasas de NAVM antes y durante la intervención fueron de 23,92/1.000 días y 13,49 episodios/1.000 días de VM, respectivamente ($p=0,005$) (Figura 1 y Tabla 2). Para comprobar la estabilidad en la pre-intervención, se recogieron los datos desde Enero 2007. La densidad de incidencia de NAVM en la UCI-CCM desde enero del 2007 fue de 22,94 episodios/1.000 días de VM. No se encontró ninguna diferencia en la etiología de los episodios de NAVM entre los 2 periodos (Tabla 3). El efecto

acumulativo mensual de cada intervención individualmente, así como el del “bundle” se muestra en la Tabla 4. El RRI de NAVM disminuyó un 51% después de la implementación de un programa de educación (RRI, 0,51; 95% IC, 0,34-0,78) y después de la introducción de las 3 primeras medidas de NAVM disminuyó mensualmente un 45% (RRI, 0,45; 95% IC, 0,24-0,84).

Objetivos secundarios

Coste de adquisición de antimicrobianos durante la estancia en UCI

El coste de antimicrobianos entre los dos periodos (70.612€/1.000 días de estancia en UCI frente a 52.775€/1.000 días de estancia en UCI; $p=0,10$) (Tabla 2). La Tabla 4 y la Figura 2 muestran el efecto acumulativo mensual de cada intervención en el coste de antimicrobianos.

Días de VM por estancia en UCI

Se calculó la media del número de días de VM/1.000 días de estancia en UCI. La media de días de VM/1.000 días de estancia en UCI antes y después de la intervención fue respectivamente de, 507/1.000 días de estancia y 375/1.000 días de estancia ($p=0,001$) (Tabla 2 y Figura 3). La reducción total en la media del número días de VM fue de 131,70 /1.000 días de estancia (95% IC, -207,35 a -56,04) (Tabla 4). La educación fue la única medida con un efecto significativo en los días de VM.

Adherencia con las medidas

El grado de adherencia con la educación, aspiración sistemática de secreciones subglóticas e higiene oral con clorhexidina cada 8 horas fue del 100%. Sin embargo, la implementación de la posición correcta con un ángulo entre 30° a 45°, fue baja. De hecho, la introducción del inclinómetro mejoró poco el porcentaje de pacientes bien posicionados (media antes, 40,26% frente al periodo de después, 42,05%; $p=0,68$).

La tasa de mortalidad antes y después de la intervención fue de 13% (52 pacientes) y 10,2% (156 pacientes), $p=0,10$ respectivamente.

DISCUSIÓN

La implementación secuencial de un “bundle” de medidas para prevenir la NAVM en pacientes sometidos a CCM redujo la densidad de incidencia de NAVM y los días de VM. Se registró una tendencia en la reducción del coste de adquisición de agentes antimicrobianos.

La NAVM es la infección mas frecuente después de CCM, con incidencias que van desde 5,7% a 21,6% y densidad de incidencia con rangos desde 22,2/1000 días de VM a 34,5/1000 días de VM en todos los pacientes sometidos a cirugía (12, 32, 204, 206).

La NAVM se asocia a una alta mortalidad, pero sólo unos pocos factores de riesgo se pueden modificar (24, 31, 199). Muchos grupos y sociedades científicas han producido guías de prevención en los últimos 10 años (1, 101, 153, 244). Las diferentes guías recomiendan distintas medidas para disminuir la densidad de incidencia de NAVM, incluyendo educación, la cuál reduce las tasas de NAVM, aunque su eficacia a largo plazo está limitada (156, 245).

El mecanismo patogénico de la NAVM es principalmente por aspiración de secreciones con bacterias que colonizan el tracto respiratorio superior y que descienden al tracto inferior. El uso de TETs con una tercera luz que permite la aspiración de secreciones subglóticas ha sido asociado a reducción de tasas de NAVM (104). A pesar de su recomendación en las guías, esta medida está lejos de ser universalmente implantada en UCIs (12).

La elevación del respaldo a 30°-45° se recomienda para disminuir la tasa de NAVM, aunque su implementación está influida por la práctica clínica y las condiciones del paciente y la percepción subjetiva del ángulo es limitada(95, 159, 246, 247).

La higiene oral también juega un papel en la prevención de NAVM, aunque no existe un protocolo uniforme de aplicación actualmente disponible (248, 249).

Muchas UCIs no pueden implementar simultáneamente todas las medidas en un “bundle”. Este estudio muestra que la introducción secuencial de medidas preventivas tiene un impacto global en la reducción de la NAVM, pero el diseño de este estudio con medidas que son acumulativas, no permiten claramente estimar el impacto de estas medidas de forma individual.

La principal limitación de nuestro estudio es que enrolamos sólo a pacientes sometidos a CCM, y nuestros datos no pueden ser necesariamente extrapolables a otras poblaciones.

CONCLUSIÓN

Nuestro estudio muestra que la implementación de medidas preventivas de NAVM introducidas de forma secuencial son efectivas en una población de riesgo para NAVM ingresada en una UCI de CCM.

Tabla 1: Características de los pacientes del estudio.

	Antes del Bundle N=401	Durante el Bundle N=1.534	P
Preoperatorio			
Edad, media (DE)	66,45 (12,0)	67,36 (30,6)	0,56
Sexo M/M	162/635	239/897	0,88
Condiciones basales (%)			
Infarto de miocardio	59 (14,7)	173 (10,4)	0,06
Insuficiencia cardiac congestiva	65 (16,2)	217 (14,1)	0,26
Enfermedad cerebrovascular	18 (4,5)	111 (7,2)	0,05
EPOC	71 (17,7)	227 (14,8)	0,15
Insuficiencia renal	17 (3,7)	47 (2,82)	0,24
Diabetes mellitus	111 (27,7)	419 (27,3)	0,42
Úlcera péptica	11 (2,7)	40 (2,6)	0,88
Enfermedad vascular periférica	30 (7,5)	118 (7,7)	0,88
EuroScore (\pm DE)	7,30 (3,33)	6,86 (3,83)	0,93
Hipertensión pulmonar severa (%)	60(15,0)	217(14,1)	0,67
Tipo de cirugía (%)			
Recambio valvular	190 (47,4)	696 (45,4)	0,47
CABG	89 (22,2)	362 (23,6)	0,55
Mixta(valvular y coronaria)	58 (14,5)	191 (12,5)	0,28
Cirugía de aorta	25 (6,2)	114 (7,4)	0,97
Datos quirúrgicos			
Media CPBT (min) (DE)	115,2 (64,0)	118,1 (67,6)	0,92
Media tiempo de clampaje(min) (DE)	70,5 (35,0)	76,6 (37,6)	0,18
Balón intra-aórtico durante la cirugía (%)	49 (12,2)	164 (10,7)	0,38

Figure 1. Tasa de NAVM durante el periodo del estudio.

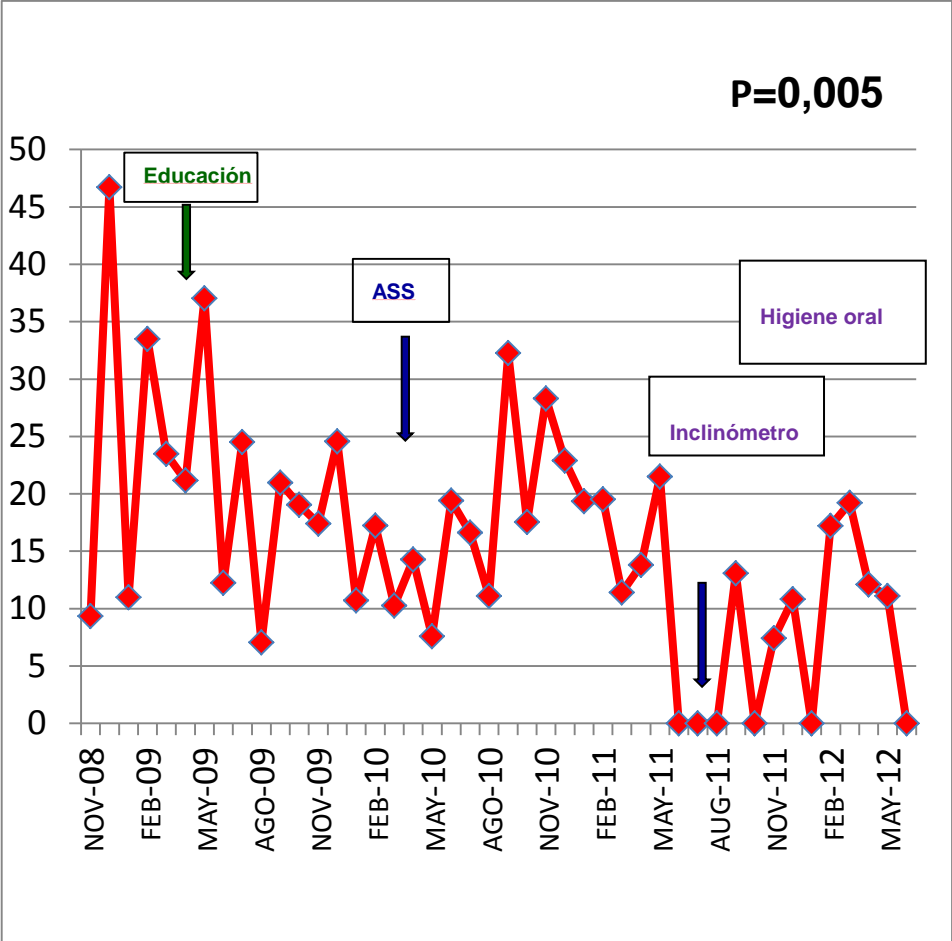


Figura 2. Evolución del coste de antimicrobianos y la tasa de NAVM durante el periodo del estudio.

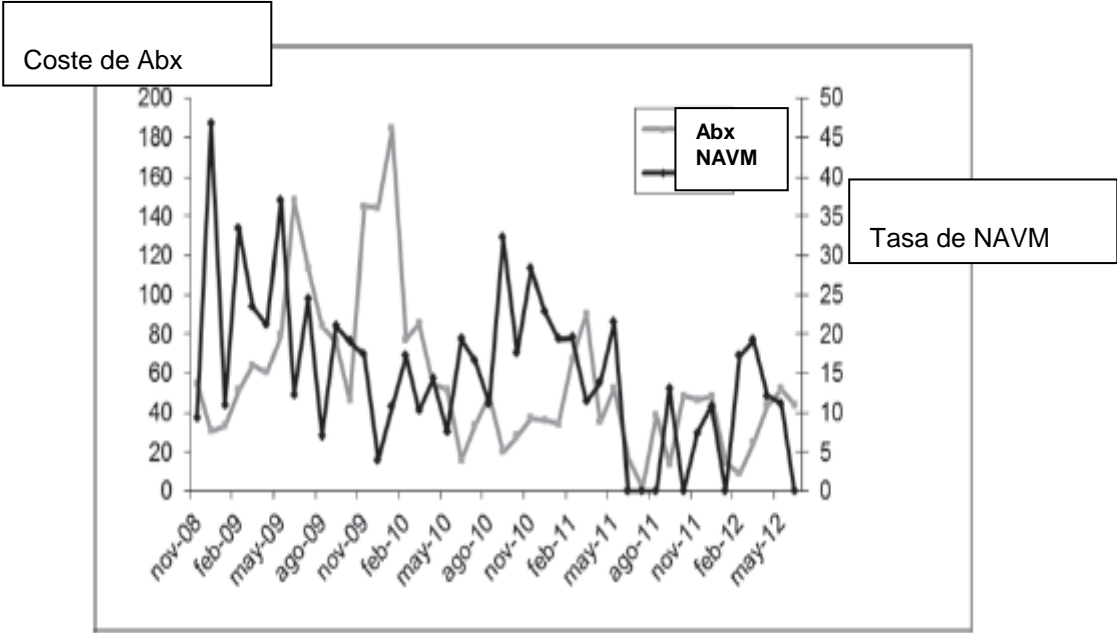


Figura 3. Evolución de los días de VM /1.000 días de estancia en UCI y tasa de NAVM durante el periodo del estudio.

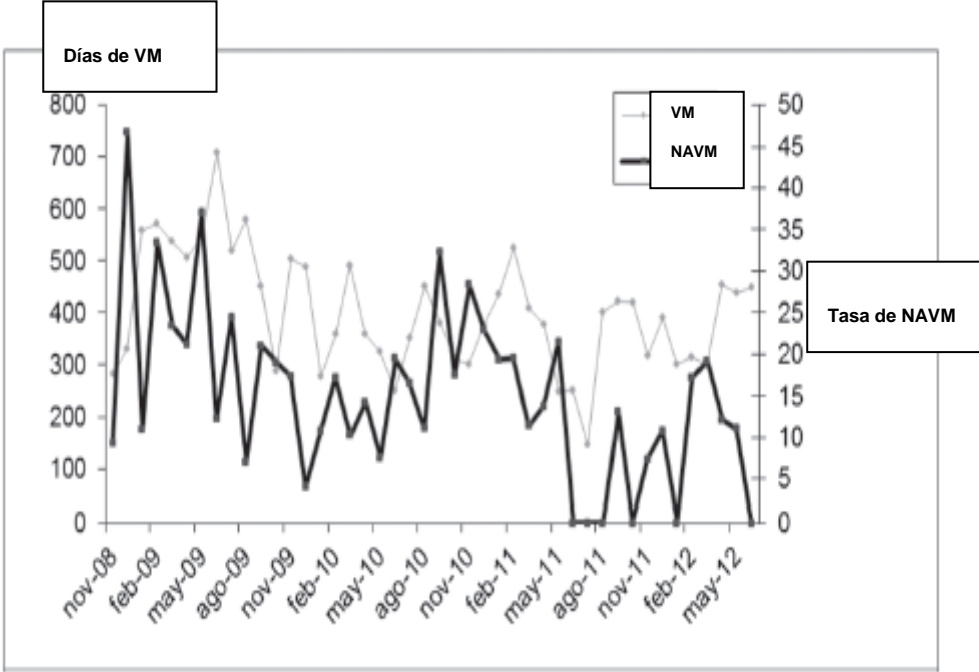


Tabla 2: Objetivo principal y secundarios.

	Antes (9 meses) N:401	Educación (10 meses) N: 453	ASS (13 m) N: 545	Inclinometro (7 meses) N: 294	Higiene Oral (5 m) N: 242	Durante (35 meses) N:1.534	P
Estancia en UCI,mediana (RIQ)	4 (2-7)	5(3-7)	4(3-6.5)	4(2-7)	4(3-6)	4 (3-7)	0,47
Días de VM ,mediana (RIQ)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	0,37
Días de VM, media (DE)	4,1(11,9)	2,7(5,7)	3,1(8,9)	2,4(4,6)	3,1(9,1)	2,8(7,4)	0,05
NAVM/1.000 días de VM	23,9	14,8	17,8	4,8	10,9	13,5	0,005
Días de VM/1.000 días de estancia, media (DE)	507 (128)	412(103)	359(85)	342(99)	390(77)	375 (93)	0,001
Coste de antbx/1.000 días de estancia	70.612€	94.839€	39.564€	30.153€	34.671€	52.775€	0,10
Mortalidad (%)	52 (13,0)	56(10,4)	56(10,3)	21(7,1)	23(9,5)	156(10,2)	0,10

Abx: antimicrobianos

Tabla 3: Microorganismos aislados en los episodios de NAVM.

	Antes BUNDLE 40	Durante BUNDLE 62	p
<i>Staphylococcus aureus</i> Meticilin-resistente	3	1	0,29
<i>Staphylococcus aureus</i> Meticilin-sensible	2	3	>0,99
Otros Gram positivos	2	5	0,70
<i>Enterobacterias</i>	18	33	0,54
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15	19	0,52
<i>Acinetobacter</i> spp.	0	1	>0,99
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3	4	>0,99
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	1	0,55

Tabla 4. Análisis temporal del efecto acumulativo de cada intervención y del total del bundle de medidas.

		Beta	95% IC Beta		p
Tasa de NAVM*		Media del cambio por mes			
Modelo completo	antes y después de la educación	0,50	0,29	0,84	0,009
	antes y después ASS	1,05	0,60	1,85	0,856
	antes y después del inclinómetro	0,26	0,09	0,74	0,011
	antes y después de la higiene oral	0,02	0,01	0,03	0,117
Modelo Final	antes y después de la educación	0,51	0,34	0,78	0,002
	antes y después del inclinómetro	0,45	0,24	0,84	0,013
	Bundle	0,41	0,28	0,62	<0,001
Coste de antimicrobianos/ 1.000 días de estancia					
Modelo completo	(Constante)	56.800	29,84	83,77	0,000
	antes y después de la educación	-2,010	-45,11	41,09	0,925
	antes y después de la ASS	-87,040	-133,81	-40,26	0,001
	antes y después del inclinómetro	-37,030	-81,77	7,71	0,102
	antes y después de la higiene oral	-12,060	-54,31	30,20	0,567
	cambio mensual	2,760	-0,58	6,10	0,102
Modelo final	(Constante)	59.110	33,93	84,30	0,000
	antes y después de la ASS	-82.600	-122,64	-42,55	0,000
	antes y después del inclinómetro	-37.840	-73,79	-1,90	0,040
	cambio mensual	2.420	0,35	4,50	0,023
	Bundle	-17.840	-47,59	11,92	0,233
Días de VM/ 1.000 días de estancia					
Modelo completo	(Constante)	489,47	402,19	576,75	0,000
	antes y después de la educación	-128,51	-268,02	11,00	0,070
	antes y después de la ASS	-93,99	-245,38	57,39	0,216
	antes y después del inclinómetro	-51,81	-196,61	92,99	0,473
	antes y después de la higiene oral	26,75	-110,01	163,52	0,694
	Cambio mensual	3,54	-7,26	14,34	0,511
Modelo final	(Constante)	507,17	439,70	574,65	0,000
	antes y después de la educación	-131,70	-207,35	-56,04	0,001
	Bundle	-131,70	-207,35	-56,04	0,001

*Datos se expresaron como ratio de tasa de incidencia por modelo Poisson

DISCUSIÓN GENERAL

La Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica, es una enfermedad relacionada con una alta mortalidad, a pesar de los avances que se han producido en su tratamiento. Hacer énfasis en la prevención de ésta, es fundamental para mejorar la morbi-mortalidad en las unidades de cuidados intensivos. Por ello, el desarrollo y ejecución de medidas de prevención adecuadas parece ser uno de los esfuerzos más acertados para la disminución de la morbi-mortalidad asociada a este cuadro.

La educación es fundamental en la reducción de NAVM (250, 251), pero es bien conocido que el conocimiento de las guías es pobre como recogen muchos estudios (175, 252, 253). Las guías recomiendan evaluar el conocimiento del personal sobre prevención en neumonía asociada a ventilación mecánica, porque esto nos indica lo que sabemos y lo que estamos haciendo. Además, es importante evaluarlo periódicamente para valorar la efectividad de cualquier intervención que se lleve a cabo, ya sea educativa o de otro tipo.

El propósito es hacer una evaluación, al menos anual, del conocimiento del personal en la prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica y de su práctica clínica y ver si el “score” de puntuación mejora.

La forma habitual de llevar a cabo las tareas formativas en prevención de la NAVM, ha sido mediante charlas y a nuestro juicio es necesario diseñar programas educativos interactivos, fácilmente disponibles en soportes electrónicos que de forma obligatoria deba realizar todo el personal que tenga alguna responsabilidad en el manejo y cuidado de los pacientes sometidos a ventilación mecánica.

La aspiración subglótica tiene una efectividad reconocida en la prevención de la NAVM aunque algunos de los estudios realizados tengan sesgos debidos a la elección del tipo de paciente, el tipo de tubo o limitaciones debidas al escaso número de pacientes incluidos(1, 16, 83, 244, 254). Pese a dichos datos, la implantación de la aspiración subglótica es limitada, lo que quizá se deba en parte al extra-coste que supone adquirir tubos traqueales de coste mayor que los convencionales (12). Hemos demostrado en nuestros trabajos que el sobrepeso del tubo válido para aspiración traqueal no supone apenas nada cuando se confronta con el coste en morbilidad y en dinero de un episodio de NAVM. En uno de nuestros estudios, demostramos que el ahorro, sólo en la adquisición de antimicrobianos para el tratamiento de la NAVM excedía en mucho el coste de dichos tubos. La medida es aceptada con facilidad por el personal de las Unidades de Cuidados Intensivos, no se ha asociado a efectos adversos derivados de la presión del manguito de neumotaponamiento y puede ser implementada secuencialmente junto a otras medidas para la prevención de NAVM.

El realizar aspiración subglótica de secreciones conlleva medir la presión del neumotaponamiento antes de comprobar la permeabilidad de la luz subglótica.(255, 256). El siguiente paso que parece pertinente llevar a cabo es monitorizar la presión del neumotaponamiento de forma continua.

La mayoría de los estudios demuestran la efectividad de la implantación de un “bundle” en la reducción de la tasa de NAVM (228, 257, 258). Pero no siempre es posible implementar todas las medidas de forma simultánea. Nuestra experiencia con la introducción de un “bundle”, de medidas implementadas de forma secuencial ha sido buena y puede ser tan eficaz como la introducción de éstas de forma simultánea.

La incorporación de un angulómetro en las camas que permita conocer el grado de inclinación de los pacientes no ha sido suficiente para mantener la posición semisentada correcta de los enfermos. Además, la adherencia a esta medida es difícil muchas veces por el uso de inotrópicos que no permiten incorporar a los pacientes o la incomodidad de una posición correcta en algunos pacientes (92, 259, 260). Nuestro propósito es diseñar un sistema de alarmas que alerte cuando un paciente no mantiene los grados correctos y monitorizar las razones de no adherencia a esta medida.

En el estudio que realizamos con la implementación de 4 medidas, la higiene oral con clorhexidina fue la medida menos efectiva en la reducción de la tasa de NAVM. Ello es posiblemente debido a que la medida, ya estaba llevándose a cabo y lo que se hizo fue reforzarla. Por otra parte, esta medida fue incorporada al “bundle” en último lugar. Hay diversos estudios que demuestran la eficacia de un protocolo uniforme de higiene oral con clorhexidina en la reducción de la tasa de NAVM (119, 261).

Nos hemos planteado incluir en el “bundle” la descontaminación selectiva digestiva (DSD) en pacientes que van a requerir ventilación mecánica más de 48 horas y mantenerlo hasta la extubación. Esta medida, a pesar de estar muy recomendada por muchas guías, no está implementada en muchas UCIs por el miedo al desarrollo de resistencias (234, 262), pero estudios recientes de grandes series y con perspectiva de varios años demuestran que ese temor era infundado (263, 264).

Por último, es importante introducir, además un sistema de medición continuada del grado de adherencia a todas las medidas de prevención que se implanten en una UCI. La realización de un “check-list” a diario en todos

los pacientes ingresados en una UCI no solo nos permitirá medir el grado de cumplimiento de las medidas sino que nos alertará cuando éstas no se cumplan.

CONCLUSIONES

1.- Nuestro sistema de evaluación del conocimiento sobre prevención de NAVM ha resultado ser un método sencillo y de fácil ejecución que permite puntuar con un guarismo los conocimientos de médicos y enfermeras.

2.- La evaluación de conocimientos revela que existe un amplio espacio para mejorar, tanto en médicos como enfermeras, que el tiempo de ejercicio profesional eleva el nivel de dichos conocimientos y que pueden existir diferencias entre los conocimientos que se tienen y los que se aplican.

3.- La aspiración subglótica continua es un procedimiento que disminuye el riesgo de NAVM en pacientes sometidos a Cirugía Cardíaca Mayor y que debe ser implantado sistemáticamente en este tipo de pacientes. No hemos detectado en nuestra serie ninguno de los riesgos potenciales a los que el procedimiento podría potencialmente exponer a los pacientes.

4.- La implantación sistemática de Aspiración Subglótica Continua en las Unidades de Cuidados Intensivos de Adultos de nuestra institución, ha resultado factible en la práctica diaria y se ha asociado a una disminución de la densidad de incidencia de NAVM en toda la institución.

5.- El tratamiento anticipado con antibióticos de amplio espectro en el subgrupo de pacientes sometidos a Cirugía Cardíaca Mayor que tienen un riesgo elevado de Neumonía, ha demostrado ser eficaz en disminuir la densidad de incidencia de dicha infección y en retrasar la aparición de la misma.

6.- La aplicación de terapia anticipada, puede conllevar el riesgo de desarrollo de resistencias de algunas bacterias y antes de su aplicación

sistemática creemos necesario realizar más estudios que evalúen particularmente este riesgo, no sólo como efecto inmediato, sino también tardío.

7.- Uno de nuestros estudios demuestra que cuando la aplicación de grupos de medidas no puede implementarse de una manera simultánea, la introducción de dichas medidas de una manera secuencial, se acompaña también de una disminución de la densidad de incidencia de NAVM.

8.- La introducción de los grupos de medidas con carácter secuencial, permiten también valorar comparativamente la eficacia de las distintas medidas. La educación continuada aparece como una de las más importantes pero no exime de la introducción de procedimientos no basados en la misma.

RESUMEN EN INGLÉS

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is the most frequent infection in patients admitted to the intensive care unit (ICU). It is associated with prolonged hospital stay, increased health care costs, and an attributable mortality rate of 15-45%. Patients undergoing Major Heart Surgery (MHS) are at a higher risk of developing nosocomial Infections, and particularly of developing VAP. Infection may respond directly or indirectly, at least 50% of mortality in these circumstances.

The patients remaining ventilated more than 48 hours after MHS are a group at a particular risk of infectious complications particularly of VAP that may reach an incidence of 46% of the patients. Prevention is the main objective of the approach to patients at risk of VAP and the work collected in this Memory of Doctoral Thesis is a scientific line, consisting in several study pieces to asses different aspects of the prevention of VAP. Those main objectives were as follows:

- 1- To assess the knowledge of the guidelines for prevention of VAP among healthcare workers (HCWs) in adult ICUs.
- 2- To study the impact of the introduction of Aspiration of Subglottic Secretions in the Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia in the Postoperative Period of Major Heart Surgery, its cost, efficacy and safety.
- 3- To determine whether a short course of broad-spectrum antimicrobial agents could reduce the incidence or delay the onset of lower respiratory tract infections (LRT) in this high-risk population.
- 4- To study the impact of four sequentially implemented measures to reduce VAP in an MHS-ICU.

First objective: To assess the knowledge of guidelines for prevention of VAP among healthcare workers (HCWs) in adult ICUs.

All staff physicians, nurses, and students in the 3 ICUs were invited to participate in the study by completing an anonymous questionnaire about VAP prevention. The first part assessed personal knowledge of international guidelines for prevention of VAP; the second part assessed daily clinical practice. We invited 257 ICU healthcare workers to participate in the study, and 167 (65%) accepted (32/54 physicians, 108/176 nurses, and 27/27 students). The median (IQR) personal knowledge scores for physicians, nurses, and students were 6 (5–7), 5 (4–6), and 5 (4–7), respectively. The median scores for daily clinical practice for physicians and nurses were 5 (4–6) and 4 (3–5), respectively. This study demonstrates that care provider knowledge is low and that it affects the implementation of the recommendations. Although we found some differences between the overall knowledge scores of the physicians, nurses, and students, our study indicates that strategies to implement prevention guidelines should be common to all HCWs.

Second objective: To study the impact of the introduction of Aspiration of Subglottic Secretions in the Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia in the Postoperative Period of Major Heart Surgery, its cost, efficacy and safety

The accumulation of respiratory secretions in the subglottic space is a well-proven cause of VAP. Therefore, prevention should include the aspiration of secretions from the subglottic space, and techniques to aspirate endotracheal secretions is a major step in the prevention of ventilator associated pneumonia (VAP). We compared conventional and aspiration of subglottic secretions (ASS) procedures in ventilated patients after major heart surgery (MHS). A total of 714 patients were randomized (24 patients were excluded from the study; 359 ASS patients; 331 control subjects). The results for ASS patients and control subjects were as follows: number of cases, incidence, and incidence density (ID) of VAP were as follows for ASS and controls: 12 vs 19, 3.6% vs 5.3%, (RR 0.67; 95%CI 0.32-1.40; $p = 0.2$), and 17.9 vs 27.6/1000 ventilation days, ($p = 0.18$). VAP occurred after a median of 8.5 and 8 days of MV, respectively. We were not able to demonstrate significant differences between the groups regarding duration of MV, length of ICU or hospital stay, episodes of CDAD or mortality. There was, however, a significant difference in the DDDs of antibiotics consumed, with a much lower in patients with ASS (1213.5 for ASS vs 1932.5 DDDs in the conventional group; $p < .001$).

In patients who had received mechanical ventilation for > 48 h, the comparisons of ASS patients and control subjects were as follows: VAP incidence, 26.7% vs 47.5% ($p = 0.04$), respectively; incidence density, 31.5 vs 51.6 episodes per 1,000 days of MV, respectively ($p = 0.03$); median length of ICU stay, 7 vs 16.5 days ($p = 0.01$), respectively; hospital antibiotic use, 1,206 vs 1,877 DDD ($p < 0.001$), respectively; *Clostridium difficile* associated diarrhea, 6.7% vs 12.5% ($p = 0.3$), respectively; and overall mortality rate, 44.4% vs 52.5% ($p = 0.3$), respectively. Reintubation

increased the risk of VAP (relative risk (RR), 6.07; 95% confidence interval (CI), 2.20 to 16.60; $p < 0.001$), while ASS was the only significant protective factor (RR, 0.40; 95% CI, 0.16 to 0.99; $p = 0.04$). No complications related to ASS were observed. The cost of the ASS tube was 9€ vs 1.5 € for the conventional tube.

We performed a second study to evaluate the impact of the routine introduction of ASS on the incidence of VAP in all patients of the MHS-ICU. Our objective was to study the impact of the introduction of ASS routinely in all patients in an ecological study comparing ventilator-acquired pneumonia (VAP) incidence, days of mechanical ventilation, and cost of antimicrobial agents before and after the implementation of ASS. Before and after the intervention the results (per 1000 days) were: VAP incidence, 23.92 vs 16.46 ($p = 0.04$); cost of antimicrobials, €71,384 vs €63,446 ($p = 0.002$); and days of mechanical ventilation, 507.5 vs 377.5 ($p = 0.009$). From the moment of induction of anaesthesia all patients undergoing major heart surgery should routinely receive ASS. The procedure is cost-effective.

Third objective: To determine whether a short course of broad-spectrum antimicrobial agents could reduce the incidence or delay the onset of lower respiratory tract infections (LRT) in this high-risk population.

Patients undergoing major heart surgery (MHS) are usually elderly and have many underlying conditions predisposing to VAP, which is the most common postoperative infection in this population. The number of variables in this high-risk group that are amenable to intervention with conventional non-pharmacologic preventive measures is very limited. To our

knowledge, the value and consequences of pre-emptive therapy with broad-spectrum antibiotics in the prevention of VAP have not been assessed in randomized trials.

We performed a prospective randomized open-label study of MHS patients requiring MV for 48 h. Patients were randomly allocated to one of two groups: the intervention group, which received a 3-day course of linezolid and meropenem, and the control group, which received the standard of care. The main outcome was the development of VAP or VAT. Results: Overall, of the 78 patients included in the study, 40 were in the intervention group and 38 in the control group. Both groups were comparable. Data for the intervention and control groups respectively were as follows: VAP+VAT/1,000 days was 31.79 vs 64.78 ($p = 0.03$), median length of MV before the first episode of VAP or VAT 9 vs 4.5 days ($p = 0.02$). No significant differences were observed in median length of stay in the intensive care unit, median length of hospital stay, antibiotic use, Clostridium difficile infection, and overall mortality rate. We detected linezolid resistant coagulase-negative and coagulase-positive staphylococci in the MHS intensive care unit after the study period. Conclusions: A relatively short course of broad-spectrum antibiotics can reduce the incidence and delay the onset of LRT infection in high-risk patients after MHS. These results must be balanced with the risk of inducing ecological changes with the presence of multidrug microorganisms. In our opinion, other drugs and/or longer courses of pre-emptive treatment must be assessed.

Fourth objective: To study the impact of four sequentially implemented measures to reduce VAP in a MHS-ICU.

Bundles of preventive measures to reduce the incidence of VAP usually consist of interventions based on accepted guidelines, which are usually implemented simultaneously. They are generally evaluated in general and mixed ICUs, but not in the major heart surgery ICUs (MHS-ICU).

Our objective was to evaluate the impact of four sequentially implemented measures to reduce VAP over a 35-month period in an MHS-ICU. The four measures were a specific training program, aspiration of subglottic secretions, introduction of an inclinometer to improve the semirecumbent position, and reinforcement of oral care with chlorhexidine. We compared rates of VAP, days on mechanical ventilation (MV), and cost of antimicrobial agents before and during implementation.

We collected data from 401 patients before the intervention and from 1,534 patients during the intervention. Both groups were comparable. No significant differences in EuroSCORE were observed between the patients of both periods (6.4 versus 6.3; $p=0.7$). The rates of VAP (episodes/1,000 days of MV) were, respectively, 23.9 versus 13.5 ($p=0.005$). Mean number of days of MV/1,000 days of stay was 507 versus 375 ($p=0.001$), and the cost of antimicrobial therapy (Euros/1,000 days of stay) was €70,612 versus €52,775 ($p=0.10$).

The main effect of sequential application of preventive measures in time achieved a relative-rate reduction of VAP of 41% (IRR, 0.41; 95% CI, 0.28 to 0.62). The mortality rate before and during the intervention was 13.0% and

10.2%, respectively. VAP rate was most significantly reduced by training and the use of the inclinometer.

This study shows that the implementation of preventive measures (training program, aspiration of subglottic secretions (ASSs), introduction of an inclinometer to improve the semirecumbent position, and reinforcement of oral care with chlorhexidine, reduce rates of VAP, days on mechanical ventilation (MV), and cost of antimicrobial for VAP. These measures are effective, even when implemented in high-risk patients for VAP such as those admitted to MHS-ICUs.

Conclusion:

1. Our system of evaluation of knowledge about prevention of VAP has proven to be a simple and easy to implement method to score with a numeral knowledge of HCWs.
2. These scores of knowledge and clinical practice can be used as baseline figures to assess the impact of educational interventions.
3. The continuous subglottic suctioning is a procedure that reduces the risk of VAP in patients undergoing MHS and should be implemented systematically in these patients. We found that CASS was a safe procedure.
4. The systematic implementation of continuous subglottic aspiration in adult ICUs in our institution has proved feasible in daily practice and has been associated with a decreased incidence density of VAP throughout the institution.

5. A relatively short course of broad-spectrum antibiotics can reduce the incidence and delay the onset of LRT infection in high-risk patients after MHS.

6. The application of pre-emptive treatment may induce ecological changes with the presence of multidrug microorganisms. In our opinion, other drugs and/or longer courses of pre-emptive treatment must be assessed.

7. The implementation of preventive measures for VAP is effective, even if the measures are implemented in the high-risk population for VAP admitted into Major Heart Surgery ICUs.

8. A prevention of VAP in MHS-ICUs is feasible with the implementation of four simple measures, even when sequentially implanted. Continuing education appears to be one of the most important, but does not preclude introducing other different measures.

The four steps in our line of research in the prevention o VAP have contributed to the decrease of the incidence of this entity in our institution.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R. Guidelines for preventing health-care--associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep*. 2004 Mar 26;53(RR-3):1-36.
2. Pugin J. Clinical signs and scores for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Minerva Anesthesiol*. 2002 Apr;68(4):261-5.
3. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis*. 1991 May;143(5 Pt 1):1121-9.
4. Bouza E, Perez A, Munoz P, Jesus Perez M, Rincon C, Sanchez C, et al. Ventilator-associated pneumonia after heart surgery: a prospective analysis and the value of surveillance. *Crit Care Med*. 2003 Jul;31(7):1964-70.
5. Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Fabregas N, Hernandez C, Gonzalez J, et al. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jan;159(1):188-98.
6. George DL. Epidemiology of nosocomial ventilator-associated pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1993 Mar;14(3):163-9.
7. Mayhall CG. Nosocomial pneumonia. Diagnosis and prevention. *Infect Dis Clin North Am*. 1997 Jun;11(2):427-57.
8. Ylipalosaari P, Ala-Kokko TI, Laurila J, Ohtonen P, Syrjala H. Epidemiology of intensive care unit (ICU)-acquired infections in a 14-month prospective cohort study in a single mixed Scandinavian university hospital ICU. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006 Nov;50(10):1192-7.
9. Cortinas Saenz M, Lizan Garcia M, Jimenez-Vizueté JM, Moreno Cuesta J, Cuesta Garcia J, Peyro Garcia R. [Incidence of early- and late-onset ventilator-associated pneumonia in a postanesthesia and critical care unit]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2007 Mar;54(3):147-54.
10. Zygun DA, Zuege DJ, Boiteau PJ, Laupland KB, Henderson EA, Kortbeek JB, et al. Ventilator-associated pneumonia in severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2006;5(2):108-14

11. Bouza E, Hortal J, Munoz P, Perez MJ, Riesgo MJ, Hiesmayr M. Infections following major heart surgery in European intensive care units: there is room for improvement (ESGNI 007 Study). *J Hosp Infect.* 2006 Aug;63(4):399-405.
12. Bouza E, Hortal J, Munoz P, Pascau J, Perez MJ, Hiesmayr M. Postoperative infections after major heart surgery and prevention of ventilator-associated pneumonia: a one-day European prevalence study (ESGNI-008). *J Hosp Infect.* 2006 Nov;64(3):224-30.
13. Kollef MH, Schuster DP. Ventilator-associated pneumonia: clinical considerations. *AJR Am J Roentgenol.* 1994 Nov;163(5):1031-5.
14. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis.* 2013 Aug;13(8):665-71.
15. Kollef MH. The identification of ICU-specific outcome predictors: a comparison of medical, surgical, and cardiothoracic ICUs from a single institution. *Heart Lung.* 1995 Jan-Feb;24(1):60-6.
16. Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med.* 2009 Jan;35(1):9-29.
17. Sheng W, Xing QS, Hou WM, Sun L, Niu ZZ, Lin MS, et al. Independent Risk Factors for Ventilator-Associated Pneumonia After Cardiac Surgery. *J Invest Surg.* 2014 Mar 24.
18. Awasthi S, Tahazzul M, Ambast A, Govil YC, Jain A. Longer duration of mechanical ventilation was found to be associated with ventilator-associated pneumonia in children aged 1 month to 12 years in India. *J Clin Epidemiol.* 2013 Jan;66(1):62-6.
19. Mason CM, Nelson S. Pulmonary host defenses and factors predisposing to lung infection. *Clin Chest Med.* 2005 Mar;26(1):11-7.
20. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Gibert C. Mortality due to ventilator-associated pneumonia or colonization with *Pseudomonas* or *Acinetobacter* species: assessment by quantitative culture of samples obtained by a protected specimen brush. *Clin Infect Dis.* 1996 Sep;23(3):538-42

21. Markowicz P, Wolff M, Djedaini K, Cohen Y, Chastre J, Delclaux C, et al. Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome. Incidence, prognosis, and risk factors. ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Jun;161(6):1942-8.
22. Blot S, Koulenti D, Dimopoulos G, Martin C, Komnos A, Krueger WA, et al. Prevalence, risk factors, and mortality for ventilator-associated pneumonia in middle-aged, old, and very old critically ill patients*. *Crit Care Med*. 2014 Mar;42(3):601-9.
23. de Pont AC. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia. *Lancet Infect Dis*. 2013 Dec;13(12):1014.
24. Tamayo E, Alvarez FJ, Martinez-Rafael B, Bustamante J, Bermejo-Martin JF, Fierro I, et al. Ventilator-associated pneumonia is an important risk factor for mortality after major cardiac surgery. *J Crit Care*. 2012 Feb;27(1):18-25.
25. Timsit JF, Zahar JR, Chevret S. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care*. 2011 Oct;17(5):464-71.
26. Pileggi C, Bianco A, Flotta D, Nobile CG, Pavia M. Prevention of ventilator-associated pneumonia, mortality and all intensive care unit acquired infections by topically applied antimicrobial or antiseptic agents: a meta-analysis of randomized controlled trials in intensive care units. *Crit Care*. 2011;15(3):R155.
27. Agrafiotis M, Siempos, II, Ntaidou TK, Falagas ME. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011 Sep;15(9):1154-63.
28. Siempos, II, Vardakas KZ, Kyriakopoulos CE, Ntaidou TK, Falagas ME. Predictors of mortality in adult patients with ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Shock*. 2010 Jun;33(6):590-601.
29. Hugonnet S, Uckay I, Pittet D. Staffing level: a determinant of late-onset ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*. 2007;11(4):R80.
30. Rosenthal VD, Guzman S, Orellano PW. Nosocomial infections in medical-surgical intensive care units in Argentina: attributable mortality and length of stay. *Am J Infect Control*. 2003 Aug;31(5):291-5.

31. Valles J, Pobo A, Garcia-Esquirol O, Mariscal D, Real J, Fernandez R. Excess ICU mortality attributable to ventilator-associated pneumonia: the role of early vs late onset. *Intensive Care Med.* 2007 Aug;33(8):1363-8.
32. Hortal J, Giannella M, Perez MJ, Barrio JM, Desco M, Bouza E, et al. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia after major heart surgery. *Intensive Care Med.* 2009 Sep;35(9):1518-25.
33. Craven DE, Barber TW, Steger KA, Montecalvo MA. Nosocomial pneumonia in the 1990s: update of epidemiology and risk factors. *Semin Respir Infect.* 1990;5(3):157-72.
34. Isakow W, Kollef MH. Preventing ventilator-associated pneumonia: an evidence-based approach of modifiable risk factors. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006 Feb;27(1):5-17.
35. Gursel G, Demir N. Incidence and risk factors for the development of acute renal failure in patients with ventilator-associated pneumonia. *Nephrology (Carlton).* 2006 Jun;11(3):159-64.
36. Valenti WM, Trudell RG, Bentley DW. Factors predisposing to oropharyngeal colonization with gram-negative bacilli in the aged. *N Engl J Med.* 1978;298(20):1108-11.
37. Sprunt K, Leidy G. The use of bacterial interference to prevent infection. *Can J Microbiol.* 1988;34(3):332-8.
38. Ayars GH, Altman LC, Fretwell MD. Effect of decreased salivation and pH on the adherence of *Klebsiella* species to human buccal epithelial cells. *Infect Immun.* 1982;38(1):179-82.
39. du Moulin GC, Paterson DG, Hedley Whyte J, Lisbon A. Aspiration of gastric bacteria in antacid-treated patients: a frequent cause of postoperative colonisation of the airway. *Lancet.* 1982;1(8266):242-5.
40. Atherton ST, White DJ. Stomach as source of bacteria colonising respiratory tract during artificial ventilation. *Lancet.* 1978;2(8097):968-9.
41. Torres A, el-Ebiary M, Soler N, Monton C, Gonzalez J, Puig de la Bellacasa J. The role of the gastric reservoir in ventilator-associated pneumonia. *Clin Intensive Care.* 1995;6(4):174-80.

-
42. Barbas CS, Matos GF, Amato MB, Carvalho CR. Goal-oriented respiratory management for critically ill patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Res Pract.* 2012;2012:952168.
 43. Pingleton SK, Hinthorn DR, Liu C. Enteral nutrition in patients receiving mechanical ventilation. Multiple sources of tracheal colonization include the stomach. *Am J Med.* 1986;80(5):827-32.
 44. Chung CK, Whitney R, Thompson CM, Pham TN, Maier RV, O'Keefe GE. Experience with an enteral-based nutritional support regimen in critically ill trauma patients. *J Am Coll Surg.* 2013 Dec;217(6):1108-17.
 45. Ezoë E, Ura H, Hirata K. [Nutritional support in various disease states. B. Nutritional support in severe infection]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 2004 Feb;105(2):223-7.
 46. Driks MR, Craven DE, Celli BR, Manning M, Burke RA, Garvin GM, et al. Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers. The role of gastric colonization. *N Engl J Med.* 1987;317(22):1376-82.
 47. Bonten MJ, Gaillard CA. Ventilator-associated pneumonia: do the bacteria come from the stomach? *Neth J Med.* 1995 Jan;46(1):1-3.
 48. Scannapieco FA, Mylotte JM. Relationships between periodontal disease and bacterial pneumonia. *J Periodontol.* 1996;67(10 Suppl):1114-22.
 49. Rouby JJ, Laurent P, Gosnach M, Cambau E, Lamas G, Zouaoui A, et al. Risk factors and clinical relevance of nosocomial maxillary sinusitis in the critically ill [see comments]. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(3):776-83.
 50. Craven DE, Goularte TA, Make BJ. Contaminated condensate in mechanical ventilator circuits. A risk factor for nosocomial pneumonia? *Am Rev Respir Dis.* 1984;129(4):625-8.
 51. Lorente L, Lecuona M, Jimenez A, Mora ML, Sierra A. Ventilator-associated pneumonia using a heated humidifier or a heat and moisture exchanger: a randomized controlled trial [ISRCTN88724583]. *Crit Care.* 2006;10(4):R116.

52. Dreyfuss D, Djedaini K, Gros I, Mier L, Le Bourdelles G, Cohen Y, et al. Mechanical ventilation with heated humidifiers or heat and moisture exchangers: effects on patient colonization and incidence of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Apr;151(4):986-92.
53. Dreyfuss D, Djedaini K. Ventilator circuit changes and nosocomial pneumonia [letter; comment]. *Anesthesiology*. 1995;83(4):882-4.
54. Hess D, Burns E, Romagnoli D, Kacmarek RM. Weekly ventilator circuit changes. A strategy to reduce costs without affecting pneumonia rates. *Anesthesiology*. 1995 Apr;82(4):903-11.
55. Hubner NO, Daeschlein G, Lehmann C, Musatkin S, Kohlheim U, Gibb A, et al. Microbiological safety and cost-effectiveness of weekly breathing circuit changes in combination with heat moisture exchange filters: a prospective longitudinal clinical survey. *GMS Krankenhhyg Interdiszip*. 2011;6(1):Doc15.
56. Luna CM, Videla A, Mattera J, Vay C, Famiglietti A, Vujacich P, et al. Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1999 Oct;116(4):1075-84.
57. Fiddian-Green RG, Baker S. Nosocomial pneumonia in the critically ill: product of aspiration or translocation? [see comments]. *Crit Care Med*. 1991;19(6):763-9.
58. Peterson LR. Molecular laboratory tests for the diagnosis of respiratory tract infection due to *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2011 May;52 Suppl 4:S361-6.
59. Khilnani GC, Arafath TK, Hadda V, Kapil A, Sood S, Sharma SK. Comparison of bronchoscopic and non-bronchoscopic techniques for diagnosis of ventilator associated pneumonia. *Indian J Crit Care Med*. 2011 Jan;15(1):16-23.
60. Estella A, Alvarez-Lerma F. [Should the diagnosis of ventilator associated pneumonia be improved?]. *Med Intensiva*. 2011 Dec;35(9):578-82.
61. Craven DE, Hudcova J, Lei Y. Diagnosis of ventilator-associated respiratory infections (VARI): microbiologic clues for tracheobronchitis (VAT) and pneumonia (VAP). *Clin Chest Med*. 2011 Sep;32(3):547-57.

62. Vincent JL, de Souza Barros D, Cianferoni S. Diagnosis, management and prevention of ventilator-associated pneumonia: an update. *Drugs*. 2010 Oct 22;70(15):1927-44.
63. Wang F, He B. [The role of endotracheal aspirate culture in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a meta analysis]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2013 Jan;36(1):27-32.
64. Artuk C, Gul HC, Mert G, Karakas A, Bedir O, Eyigun CP. [Comparison of endotracheal aspiration and mini-BAL culture results in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia]. *Mikrobiyol Bul*. 2012 Jul;46(3):421-31.
65. da Silva JM, Jr., Rezende E, Guimaraes T, dos Campos EV, Magno LA, Consorti L, et al. Epidemiological and microbiological analysis of ventilator-associated pneumonia patients in a public teaching hospital. *Braz J Infect Dis*. 2007 Oct;11(5):482-8.
66. Liu RZ, Xu DX, Sun RL, Li L. [A comparison of the blind double-lumen plugged telescoping catheter with protected specimen brush for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia.]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2009 Dec;32(12):915-8.
67. Timsit JF, Misset B, Francoual S, Goldstein FW, Vaury P, Carlet J. Is protected specimen brush a reproducible method to diagnose ICU-acquired pneumonia? *Chest*. 1993 Jul;104(1):104-8.
68. Marik PE, Brown WJ. A comparison of bronchoscopic vs blind protected specimen brush sampling in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1995 Jul;108(1):203-7.
69. Hussain SM, Abubaker J, Ali M, Noor A, Khurshid M, Dildar B, et al. Comparison of quantitative bronchoscopic lavage cultures (B-BAL) with blind NG tube lavage (N-BAL) cultures in the diagnosis of ventilator associated pneumonia (VAP). *J Coll Physicians Surg Pak*. 2009 Apr;19(4):245-8.
70. Zaccard CR, Schell RF, Spiegel CA. Efficacy of bilateral bronchoalveolar lavage for diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *J Clin Microbiol*. 2009 Sep;47(9):2918-24.
71. Camargo LF, De Marco FV, Barbas CS, Hoelz C, Bueno MA, Rodrigues M, Jr., et al. Ventilator associated pneumonia: comparison

between quantitative and qualitative cultures of tracheal aspirates. *Crit Care*. 2004 Dec;8(6):R422-30.

72. Cercenado E, Cercenado S, Marin M, Rico MV, Vicente T, Bouza E. Evaluation of direct E-test on lower respiratory tract samples: a rapid and accurate procedure for antimicrobial susceptibility testing. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007 Jun;58(2):211-6.

73. Talaie H, Sabeti S, Mahdavinejad A, Barari B, Kamalbeik S. A survey on microorganisms and their sensitivity by E-test in ventilator-associated pneumonia at Toxicological-Intensive Care Unit of Loghman-Hakim Hospital. *Acta Biomed*. 2010 Dec;81(3):210-6.

74. Bouza E, Torres MV, Radice C, Cercenado E, de Diego R, Sanchez-Carrillo C, et al. Direct E-test (AB Biodisk) of respiratory samples improves antimicrobial use in ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2007 Feb 1;44(3):382-7.

75. Mattila JT, Fine MJ, Limper AH, Murray PR, Chen BB, Lin PL. Pneumonia. Treatment and diagnosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Aug;11 Suppl 4:S189-92.

76. Khorvash F, Abbasi S, Yaran M, Abdi F, Ataei B, Fereidooni F, et al. Molecular detection of *Candida* spp. and *Aspergillus fumigatus* in bronchoalveolar lavage fluid of patients with ventilator-associated pneumonia. *J Res Med Sci*. 2014 Mar;19(Suppl 1):S46-50.

77. Muscedere JG, Shorr AF, Jiang X, Day A, Heyland DK. The adequacy of timely empiric antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: an important determinant of outcome. *J Crit Care*. 2012 Jun;27(3):322 e7-14.

78. Bassi GL, Ferrer M, Saucedo LM, Torres A. Do guidelines change outcomes in ventilator-associated pneumonia? *Curr Opin Infect Dis*. 2010 Apr;23(2):171-7.

79. Wilke M, Grube R. Update on management options in the treatment of nosocomial and ventilator assisted pneumonia: review of actual guidelines and economic aspects of therapy. *Infect Drug Resist*. 2013;7:1-7.

80. Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Singh N, Mishra N, Khilnani GC, et al. Guidelines for diagnosis and management of community- and hospital-acquired pneumonia in adults: Joint ICS/NCCP(I) recommendations. *Lung India*. 2012 Jul;29(Suppl 2):S27-62.

-
81. File TM, Jr. Recommendations for treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: review of recent international guidelines. *Clin Infect Dis*. 2010 Aug 1;51 Suppl 1:S42-7.
82. Torres A, Ferrer M, Badia JR. Treatment guidelines and outcomes of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2010 Aug 1;51 Suppl 1:S48-53.
83. Masterton RG, Galloway A, French G, Street M, Armstrong J, Brown E, et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Jul;62(1):5-34.
84. Silvestri L, van Saene HK, Gullo A, de la Cal MA. Guidelines for prevention, diagnosis, and treatment of ventilator-associated pneumonia (VAP) in the trauma patient. *J Trauma*. 2007 Apr;62(4):1062-4; author reply 4-5.
85. Bouza E, Burillo A. Advances in the prevention and management of ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2009 Aug;22(4):345-51.
86. Dimopoulos G, Poulakou G, Pneumatikos IA, Armaganidis A, Kollef MH, Matthaïou DK. Short- vs long-duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2013 Dec;144(6):1759-67.
87. Thakkar RK, Monaghan SF, Adams CA, Jr., Stephen A, Connolly MD, Gregg S, et al. Empiric antibiotics pending bronchoalveolar lavage data in patients without pneumonia significantly alters the flora, but not the resistance profile, if a subsequent pneumonia develops. *J Surg Res*. 2013 May;181(2):323-8.
88. Pittet D, Eggimann P, Rubinovitch B. Prevention of ventilator-associated pneumonia by oral decontamination: just another SDD study? *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Aug 1;164(3):338-9.
89. De Angelis G, Cataldo MA, De Waure C, Venturiello S, La Torre G, Cauda R, et al. Infection control and prevention measures to reduce the spread of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014 May;69(5):1185-92.

90. Latham JR, Magiorakos AP, Monnet DL, Alleaume S, Aspevall O, Blacky A, et al. The role and utilisation of public health evaluations in Europe: a case study of national hand hygiene campaigns. *BMC Public Health*. 2014;14:131.
91. Marra AR, Noritomi DT, Westheimer Cavalcante AJ, Sampaio Camargo TZ, Bortoleto RP, Durao Junior MS, et al. A multicenter study using positive deviance for improving hand hygiene compliance. *Am J Infect Control*. 2013 Nov;41(11):984-8.
92. Leng YX, Song YH, Yao ZY, Zhu X. [Effect of 45 degree angle semirecumbent position on ventilator-associated pneumonia in mechanical ventilated patients: a meta-analysis]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2012 Oct;24(10):587-91.
93. Wip C, Napolitano L. Bundles to prevent ventilator-associated pneumonia: how valuable are they? *Curr Opin Infect Dis*. 2009 Apr;22(2):159-66.
94. Combes A. Backrest elevation for the prevention of ventilator-associated pneumonia: back to the real world? *Crit Care Med*. 2006 Feb;34(2):559-61.
95. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogué S, Ferrer M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial [see comments]. *Lancet*. 1999;354(9193):1851-8.
96. Han J, Liu Y. Effect of ventilator circuit changes on ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Respir Care*. 2010 Apr;55(4):467-74.
97. Siempos, II, Vardakas KZ, Falagas ME. Closed tracheal suction systems for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Br J Anaesth*. 2008 Mar;100(3):299-306.
98. Topeli A, Harmanci A, Cetinkaya Y, Akdeniz S, Unal S. Comparison of the effect of closed versus open endotracheal suction systems on the development of ventilator-associated pneumonia. *J Hosp Infect*. 2004 Sep;58(1):14-9.

99. Subirana M, Sola I, Benito S. Closed tracheal suction systems versus open tracheal suction systems for mechanically ventilated adult patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4):CD004581.
100. Berra L, Curto F, Li Bassi G, Laquerriere P, Baccarelli A, Kolobow T. Antibacterial-coated tracheal tubes cleaned with the Mucus Shaver : a novel method to retain long-term bactericidal activity of coated tracheal tubes. *Intensive Care Med.* 2006 Jun;32(6):888-93.
101. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Feb 15;171(4):388-416.
102. Mosier MJ, Pham TN. American Burn Association Practice guidelines for prevention, diagnosis, and treatment of ventilator-associated pneumonia (VAP) in burn patients. *J Burn Care Res.* 2009 Nov-Dec;30(6):910-28.
103. Siempos, II, Vardakas KZ, Kopterides P, Falagas ME. Impact of passive humidification on clinical outcomes of mechanically ventilated patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med.* 2007 Dec;35(12):2843-51.
104. Muscedere J, Rewa O, McKechnie K, Jiang X, Laporta D, Heyland DK. Subglottic secretion drainage for the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2011 Aug;39(8):1985-91.
105. Valencia M, Ferrer M, Farre R, Navajas D, Badia JR, Nicolas JM, et al. Automatic control of tracheal tube cuff pressure in ventilated patients in semirecumbent position: a randomized trial. *Crit Care Med.* 2007 Jun;35(6):1543-9.
106. Rello J, Kollef M, Diaz E, Sandiumenge A, del Castillo Y, Corbella X, et al. Reduced burden of bacterial airway colonization with a novel silver-coated endotracheal tube in a randomized multiple-center feasibility study. *Crit Care Med.* 2006 Nov;34(11):2766-72.
107. Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, Veremakis C, Kerr KM, Margolis BD, et al. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial. *JAMA.* 2008 Aug 20;300(7):805-13.

108. Li X, Yuan Q, Wang L, Du L, Deng L. Silver-coated endotracheal tube versus non-coated endotracheal tube for preventing ventilator-associated pneumonia among adults: a systematic review of randomized controlled trials. *J Evid Based Med*. 2012 Feb;5(1):25-30.
109. Shorr AF, Zilberberg MD, Kollef M. Cost-effectiveness analysis of a silver-coated endotracheal tube to reduce the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009 Aug;30(8):759-63.
110. Delaney A, Gray H, Laupland KB, Zuege DJ. Kinetic bed therapy to prevent nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2006;10(3):R70.
111. Goldhill DR, Imhoff M, McLean B, Waldmann C. Rotational bed therapy to prevent and treat respiratory complications: a review and meta-analysis. *Am J Crit Care*. 2007 Jan;16(1):50-61; quiz 2.
112. Fitch ZW, Whitman GJ. Incidence, risk, and prevention of ventilator-associated pneumonia in adult cardiac surgical patients: a systematic review. *J Card Surg*. 2014 Mar;29(2):196-203.
113. Krag M, Perner A, Wetterslev J, Moller MH. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit: is it indicated? A topical systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013 Aug;57(7):835-47.
114. Tryba M. Sucralfate versus antacids or H₂-antagonists for stress ulcer prophylaxis: a meta-analysis on efficacy and pneumonia rate [see comments]. *Crit Care Med*. 1991;19(7):942-9.
115. Cook DJ, Laine LA, Guyatt GH, Raffin TA. Nosocomial pneumonia and the role of gastric pH. A meta-analysis. *Chest*. 1991;100(1):7-13.
116. Cook DJ, Reeve BK, Scholes LC. Histamine-2-receptor antagonists and antacids in the critically ill population: stress ulceration versus nosocomial pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1994;15(7):437-42.
117. Pickworth KK, Falcone RE, Hoogeboom JE, Santanello SA. Occurrence of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated trauma patients: a comparison of sucralfate and ranitidine [see comments]. *Crit Care Med*. 1993;21(12):1856-62.

-
118. Bonten MJ, Gaillard CA, van der Geest S, van Tiel FH, Beysens AJ, Smeets HG, et al. The role of intragastric acidity and stress ulcer prophylaxis on colonization and infection in mechanically ventilated ICU patients. A stratified, randomized, double-blind study of sucralfate versus antacids. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Dec;152(6 Pt 1):1825-34.
119. Carvajal C, Pobo A, Diaz E, Lisboa T, Llauro M, Rello J. [Oral hygiene with chlorhexidine on the prevention of ventilator-associated pneumonia in intubated patients: a systematic review of randomized clinical trials]. *Med Clin (Barc)*. 2010 Oct 9;135(11):491-7.
120. de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, Mascini EM, Benus RF, van der Werf TS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med*. 2009 Jan 1;360(1):20-31.
121. de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, Bossuyt PM, Vroom MB, Dankert J, et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Sep 27;362(9389):1011-6.
122. Sirvent JM, Torres A, El Ebiary M, Castro P, de Batlle J, Bonet A. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(5):1729-34.
123. Sanchez Garcia M, Cambronero Galache JA, Lopez Diaz J, Cerda Cerda E, Rubio Blasco J, Gomez Aguinaga MA, et al. Effectiveness and cost of selective decontamination of the digestive tract in critically ill intubated patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Sep;158(3):908-16.
124. Feeley TW, Du Moulin GC, Hedley-Whyte J, Bushnell LS, Gilbert JP, Feingold DS. Aerosol polymyxin and pneumonia in seriously ill patients. *N Engl J Med*. 1975;293(10):471-5.
125. Labeau S, Vandijck DM, Claes B, Van Aken P, Blot SI. Critical care nurses' knowledge of evidence-based guidelines for preventing ventilator-associated pneumonia: an evaluation questionnaire. *Am J Crit Care*. 2007 Jul;16(4):371-7.
126. Cason CL, Tyner T, Saunders S, Broome L. Nurses' implementation of guidelines for ventilator-associated pneumonia from the Centers for

Disease Control and Prevention. *Am J Crit Care*. 2007 Jan;16(1):28-36; discussion 7; quiz 8.

127. El-Khatib MF, Zeineldine S, Ayoub C, Husari A, Bou-Khalil PK. Critical care clinicians' knowledge of evidence-based guidelines for preventing ventilator-associated pneumonia. *Am J Crit Care*. 2010 May;19(3):272-6.

128. Apisarnthanarak A, Pinitchai U, Thongphubeth K, Yuekyen C, Warren DK, Zack JE, et al. Effectiveness of an educational program to reduce ventilator-associated pneumonia in a tertiary care center in Thailand: a 4-year study. *Clin Infect Dis*. 2007 Sep 15;45(6):704-11.

129. Labeau S, Vandijck D, Rello J, Adam S, Rosa A, Wensch C, et al. Evidence-based guidelines for the prevention of ventilator-associated pneumonia: results of a knowledge test among European intensive care nurses. *J Hosp Infect*. 2008 Oct;70(2):180-5.

130. Danchaivijitr S, Assanasen S, Apisarnthanarak A, Judaeng T, Pumsuwan V. Effect of an education program on the prevention of ventilator-associated pneumonia: A multicenter study. *J Med Assoc Thai*. 2005 Dec;88 Suppl 10:S36-41.

131. Souza CR, Santana VT. Impact of supra-cuff suction on ventilator-associated pneumonia prevention. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012 Dec;24(4):401-6.

132. Suys E, Nieboer K, Stiers W, De Regt J, Huyghens L, Spapen H. Intermittent subglottic secretion drainage may cause tracheal damage in patients with few oropharyngeal secretions. *Intensive Crit Care Nurs*. 2013 Dec;29(6):317-20.

133. Spapen H, Suys E, Nieboer K, Stiers W, De Regt J. Automated intermittent aspiration of subglottic secretions and tracheal mucosa damage. *Minerva Anesthesiol*. 2013 Mar;79(3):316-7.

134. Silva MJ, Aparicio J, Mota T, Spratley J, Ribeiro A. Ischemic subglottic damage following a short-time intubation. *Eur J Emerg Med*. 2008 Dec;15(6):351-3.

135. Kollef MH, Skubas NJ, Sundt TM. A randomized clinical trial of continuous aspiration of subglottic secretions in cardiac surgery patients. *Chest*. 1999 Nov;116(5):1339-46.

136. Gujadhur R, Helme BW, Sanni A, Dunning J. Continuous subglottic suction is effective for prevention of ventilator associated pneumonia. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2005 Apr;4(2):110-5.
137. Silvestri L, van Saene HK, Milanese M, Gregori D, Gullo A. Selective decontamination of the digestive tract reduces bacterial bloodstream infection and mortality in critically ill patients. Systematic review of randomized, controlled trials. *J Hosp Infect*. 2007 Mar;65(3):187-203.
138. Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, Torri V, Brazzi L, Parmelli E. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(4):CD000022.
139. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Aug;162(2 Pt 1):505-11.
140. Pieracci FM, Barie PS. Strategies in the prevention and management of ventilator-associated pneumonia. *Am Surg*. 2007 May;73(5):419-32.
141. Sedwick MB, Lance-Smith M, Reeder SJ, Nardi J. Using evidence-based practice to prevent ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Nurse*. 2012 Aug;32(4):41-51.
142. Kalil AC, Wiener-Kronish JP. Is the evidence for benefits from ventilator-associated pneumonia bundles reliable enough for implementation in a general hospital? *Crit Care Med*. 2012 Jan;40(1):348-50.
143. Bouadma L, Wolff M, Lucet JC. Ventilator-associated pneumonia and its prevention. *Curr Opin Infect Dis*. 2012 Aug;25(4):395-404.
144. Alroumi F, Sarwar A, Grgurich PE, Lei Y, Hudcova J, Craven DE. Strategies for prevention of ventilator-associated pneumonia: bundles, devices, and medications for improved patient outcomes. *Hosp Pract (1995)*. 2012 Feb;40(1):81-92.
145. Rello J, Chastre J, Cornaglia G, Masterton R. A European care bundle for management of ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care*. 2011 Feb;26(1):3-10.

146. Zuschneid I, Schwab F, Geffers C, Behnke M, Ruden H, Gastmeier P. Trends in ventilator-associated pneumonia rates within the German nosocomial infection surveillance system (KISS). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007 Mar;28(3):314-8.
147. Muscedere J. Ventilator-associated pneumonia and mortality: the controversy continues. *Crit Care Med*. 2009 Oct;37(10):2845-6.
148. Wunderink RG, Brun-Buisson C. Ventilator-associated pneumonia: Lessons learned from clinical trials. *J Crit Care*. 2008 Mar;23(1):2-4.
149. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Benz-Scott L, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2006 May;129(5):1210-8.
150. Niederman MS. Can optimal management prevent mortality in ventilator-associated pneumonia? *Crit Care Med*. 2002 Aug;30(8):1916-7.
151. Dodek P, Keenan S, Cook D, Heyland D, Jacka M, Hand L, et al. Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med*. 2004 Aug 17;141(4):305-13.
152. Coffin SE, Klompas M, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Oct;29 Suppl 1:S31-40.
153. Muscedere J, Dodek P, Keenan S, Fowler R, Cook D, Heyland D. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: prevention. *J Crit Care*. 2008 Mar;23(1):126-37.
154. Torres A, Carlet J. Ventilator-associated pneumonia. European Task Force on ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2001 May;17(5):1034-45.
155. Rello J, Lorente C, Bodi M, Diaz E, Ricart M, Kollef MH. Why do physicians not follow evidence-based guidelines for preventing ventilator-associated pneumonia?: a survey based on the opinions of an international panel of intensivists. *Chest*. 2002 Aug;122(2):656-61.
156. Labeau SO, Vandijck DM, Vandewoude KH, Blot SI. Education reduces ventilator-associated pneumonia rates. *Clin Infect Dis*. 2008 Feb 1;46(3):479.

157. Sierra R, Benitez E, Leon C, Rello J. Prevention and diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a survey on current practices in Southern Spanish ICUs. *Chest*. 2005 Sep;128(3):1667-73.
158. van Nieuwenhoven CA, Vandenbroucke-Grauls C, van Tiel FH, Joore HC, van Schijndel RJ, van der Tweel I, et al. Feasibility and effects of the semirecumbent position to prevent ventilator-associated pneumonia: a randomized study. *Crit Care Med*. 2006 Feb;34(2):396-402.
159. Hess DR. Patient positioning and ventilator-associated pneumonia. *Respir Care*. 2005 Jul;50(7):892-8; discussion 8-9.
160. Silvestri L, Gregori D, van Saene HK, Belli R, Blazic M. Semirecumbent position to prevent ventilator-associated pneumonia is not evidence based. *J Crit Care*. 2010 Mar;25(1):152-3; author reply 3-4.
161. Parra Moreno ML, Arias Rivera S, de la Cal Lopez MA, Frutos Vivar F, Cerda Cerda E, Garcia Hierro P, et al. [Effect of selective digestive decontamination on the nosocomial infection and multiresistant microorganisms incidence in critically ill patients]. *Med Clin (Barc)*. 2002 Mar 23;118(10):361-4.
162. Dallas J, Kollef M. Oral decontamination to prevent ventilator-associated pneumonia: is it a sound strategy? *Chest*. 2009 May;135(5):1116-8.
163. Silvestri L, van Saene HK, de la Cal MA, Sarginson RE, Thomann C. Prevention of ventilator-associated pneumonia by selective decontamination of the digestive tract. *Eur Respir J*. 2008 Jul;32(1):241-3.
164. Kollef MH. Selective digestive decontamination should not be routinely employed. *Chest*. 2003 May;123(5 Suppl):464S-8S.
165. Labeau SO, Vandijck DM, Brusselaers N, De Wandel D, Vogelaers DP, Blot SI. Reduction of ventilator-associated pneumonia: enhancing knowledge is important. *Intensive Care Med*. 2009 Oct;35(10):1818-9; author reply 20.
166. Blot SI, Labeau S, Vandijck D, Van Aken P, Claes B. Evidence-based guidelines for the prevention of ventilator-associated pneumonia: results of a knowledge test among intensive care nurses. *Intensive Care Med*. 2007 Aug;33(8):1463-7.

167. Biancofiore G, Barsotti E, Catalani V, Landi A, Bindi L, Urbani L, et al. Nurses' knowledge and application of evidence-based guidelines for preventing ventilator-associated pneumonia. *Minerva Anestesiol.* 2007 Mar;73(3):129-34.
168. Muscedere JG, Day A, Heyland DK. Mortality, attributable mortality, and clinical events as end points for clinical trials of ventilator-associated pneumonia and hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2010 Aug 1;51 Suppl 1:S120-5.
169. Muscedere J, Dodek P, Keenan S, Fowler R, Cook D, Heyland D. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: diagnosis and treatment. *J Crit Care.* 2008 Mar;23(1):138-47.
170. Heyland DK, Cook DJ, Dodek PM. Prevention of ventilator-associated pneumonia: current practice in Canadian intensive care units. *J Crit Care.* 2002 Sep;17(3):161-7.
171. Ricart M, Lorente C, Diaz E, Kollef MH, Rello J. Nursing adherence with evidence-based guidelines for preventing ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2003 Nov;31(11):2693-6.
172. Meyer E, Sohr D, Gastmeier P, Geffers C. New identification of outliers and ventilator-associated pneumonia rates from 2005 to 2007 within the German Nosocomial Infection Surveillance System. *J Hosp Infect.* 2009 Nov;73(3):246-52.
173. Vandijck DM, Labeau SO, Blot SI. Level of knowledge articulated by intensive care nurses and clinical decision-making. *Intensive Crit Care Nurs.* 2008 Feb;24(1):6-7.
174. O'Keefe-McCarthy S, Santiago C, Lau G. Ventilator-associated pneumonia bundled strategies: an evidence-based practice. *Worldviews Evid Based Nurs.* 2008;5(4):193-204.
175. Llauro M, Labeau S, Vandijck D, Rello J, Rosa A, Riera A, et al. [Southern European intensive care nurses' knowledge of evidence-based guidelines for preventing ventilator-associated pneumonia]. *Med Intensiva.* 2011 Jan-Feb;35(1):6-12.

176. Sinuff T, Muscedere J, Cook D, Dodek P, Heyland D. Ventilator-associated pneumonia: Improving outcomes through guideline implementation. *J Crit Care*. 2008 Mar;23(1):118-25.
177. Scherzer R. Subglottic secretion aspiration in the prevention of ventilator-associated pneumonia: a review of the literature. *Dimens Crit Care Nurs*. 2010 Nov-Dec;29(6):276-80.
178. Garcia R, Jendresky L, Colbert L, Bailey A, Zaman M, Majumder M. Reducing ventilator-associated pneumonia through advanced oral-dental care: a 48-month study. *Am J Crit Care*. 2009 Nov;18(6):523-32.
179. Ramirez P, Ferrer M, Torres A. Prevention measures for ventilator-associated pneumonia: a new focus on the endotracheal tube. *Curr Opin Infect Dis*. 2007 Apr;20(2):190-7.
180. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care*. 2005 Jun;50(6):725-39; discussion 39-41.
181. Kollef MH. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2004 Jun;32(6):1396-405.
182. Mahul P, Auboyer C, Jospe R, Ros A, Guerin C, el Khouri Z, et al. Prevention of nosocomial pneumonia in intubated patients: respective role of mechanical subglottic secretions drainage and stress ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med*. 1992;18(1):20-5.
183. Smulders K, van der Hoeven H, Weers-Pothoff I, Vandenbroucke-Grauls C. A randomized clinical trial of intermittent subglottic secretion drainage in patients receiving mechanical ventilation. *Chest*. 2002 Mar;121(3):858-62.
184. Craven DE, Steger KA. Epidemiology of nosocomial pneumonia. New perspectives on an old disease. *Chest*. 1995;108(2 Suppl):1S-16S.
185. Greene R, Thompson S, Jantsch HS, Teplick R, Cullen DJ, Greene EM, et al. Detection of pooled secretions above endotracheal-tube cuffs: value of plain radiographs in sheep cadavers and patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1994 Dec;163(6):1333-7.
186. Torres A, Serra_Batlles J, Ros E, Piera C, Puig_de_la_Bellacasa J, Cobos A, et al. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving

mechanical ventilation: the effect of body position. *Annals of Internal Medicine*. 1992 Apr;116(7):540-3.

187. Valles J, Artigas A, Rello J, Bonsoms N, Fontanals D, Blanch L, et al. Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med*. 1995 Feb 1;122(3):179-86.

188. Seraj MA, Ankutse MM, Khan FM, Siddiqui N, Ziko AO. Tracheal soiling with blood during intranasal surgery--comparison of two endotracheal tubes. *Middle East J Anesthesiol*. 1991 Feb;11(1):79-89.

189. Berra L, De Marchi L, Panigada M, Yu ZX, Baccarelli A, Kolobow T. Evaluation of continuous aspiration of subglottic secretion in an in vivo study. *Crit Care Med*. 2004 Oct;32(10):2071-8.

190. Bo H, He L, Qu J. [Influence of the subglottic secretion drainage on the morbidity of ventilator associated pneumonia in mechanically ventilated patients]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2000 Aug;23(8):472-4.

191. Rebollo MH, Bernal JM, Llorca J, Rabasa JM, Revuelta JM. Nosocomial infections in patients having cardiovascular operations: a multivariate analysis of risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996 Oct;112(4):908-13.

192. Leal-Noval SR, Marquez-Vacaro JA, Garcia-Curiel A, Camacho-Larana P, Rincon-Ferrari MD, Ordonez-Fernandez A, et al. Nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Crit Care Med*. 2000 Apr;28(4):935-40.

193. El Solh AA, Bhora M, Pineda L, Dhillon R. Nosocomial pneumonia in elderly patients following cardiac surgery. *Respir Med*. 2006 Apr;100(4):729-36.

194. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999 Jul;16(1):9-13.

195. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.

196. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985 Oct;13(10):818-29.

197. Bone R, Balk R, Cerra F, Dellinger D, Fein A, Knaus W, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 1992;101:1644-55.
198. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*. 1988 Jun;16(3):128-40.
199. Ranes JL, Gordon SM, Chen P, Fatica C, Hammel J, Gonzales JP, et al. Predictors of long-term mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Med*. 2006 Oct;119(10):897 e13-9.
200. Myny D, Depuydt P, Colardyn F, Blot S. Ventilator-associated pneumonia in a tertiary care ICU: analysis of risk factors for acquisition and mortality. *Acta Clin Belg*. 2005 May-Jun;60(3):114-21.
201. Bercault N, Boulain T. Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: a prospective case-control study. *Crit Care Med*. 2001 Dec;29(12):2303-9.
202. Kollef MH, Silver P, Murphy DM, Trovillion E. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. *Chest*. 1995 Dec;108(6):1655-62.
203. Leal Noval SR, Marquez VJA, García Curiel A, Camacho Laraña P, Rincón Ferrari MD, Ordoñez Fernández A, et al. Nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Crit Care Med*. 2000;28(4):935-40.
204. Sodano L, Agodi A, Barchitta M, Musumeci F, Menichetti A, Bellocchi P, et al. Nosocomial infections in heart surgery patients: active surveillance in two Italian hospitals. *Ann Ig*. 2004 Nov-Dec;16(6):735-43.
205. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control*. 2004 Dec;32(8):470-85.
206. Hortal J, Munoz P, Cuerpo G, Litvan H, Rosseel PM, Bouza E. Ventilator-associated pneumonia in patients undergoing major heart surgery: an incidence study in Europe. *Crit Care*. 2009;13(3):R80.
207. Rumbak MJ. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2002 Oct;23(5):427-34.

208. Jaber S, El Kamel M, Chanques G, Sebbane M, Cazottes S, Perrigault PF, et al. Endotracheal tube cuff pressure in intensive care unit: the need for pressure monitoring. *Intensive Care Med.* 2007 May;33(5):917-8.
209. Akca O. Endotracheal tube cuff leak: can optimum management of cuff pressure prevent pneumonia? *Crit Care Med.* 2007 Jun;35(6):1624-6.
210. Svenson JE, Lindsay MB, O'Connor JE. Endotracheal intracuff pressures in the ED and prehospital setting: is there a problem? *Am J Emerg Med.* 2007 Jan;25(1):53-6.
211. Morris LG, Zoumalan RA, Roccaforte JD, Amin MR. Monitoring tracheal tube cuff pressures in the intensive care unit: a comparison of digital palpation and manometry. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2007 Sep;116(9):639-42.
212. Kollef MH. The prevention of ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med.* 1999 Feb 25;340(8):627-34.
213. Minei JP, Nathens AB, West M, Harbrecht BG, Moore EE, Shapiro MB, et al. Inflammation and the Host Response to Injury, a Large-Scale Collaborative Project: patient-oriented research core--standard operating procedures for clinical care. II. Guidelines for prevention, diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia (VAP) in the trauma patient. *J Trauma.* 2006 May;60(5):1106-13; discussion 13.
214. Dezfulian C, Shojania K, Collard HR, Kim HM, Matthay MA, Saint S. Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med.* 2005 Jan;118(1):11-8.
215. Lorente L, Lecuona M, Jimenez A, Mora ML, Sierra A. Influence of an endotracheal tube with polyurethane cuff and subglottic secretion drainage on pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Dec 1;176(11):1079-83.
216. Warren DK, Shukla SJ, Olsen MA, Kollef MH, Hollenbeak CS, Cox MJ, et al. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. *Crit Care Med.* 2003 May;31(5):1312-7.
217. Bouza E, Perez MJ, Munoz P, Rincon C, Barrio JM, Hortal J. Continuous aspiration of subglottic secretions in the prevention of ventilator-

associated pneumonia in the postoperative period of major heart surgery. *Chest*. 2008 Nov;134(5):938-46.

218. Sole ML, Penoyer DA, Bennett M, Bertrand J, Talbert S. Oropharyngeal secretion volume in intubated patients: the importance of oral suctioning. *Am J Crit Care*. 2011 Nov;20(6):e141-5.

219. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest*. 2002 Dec;122(6):2115-21.

220. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun Buisson C. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(4 Pt 1):1249-56.

221. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med*. 1993;94(3):281-8.

222. Cunnion KM, Weber DJ, Broadhead WE, Hanson LC, Pieper CF, Rutala WA. Risk factors for nosocomial pneumonia: comparing adult critical-care populations. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(1):158-62.

223. Bekaert M, Timsit JF, Vansteelandt S, Depuydt P, Vesin A, Garrouste-Orgeas M, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Nov 15;184(10):1133-9.

224. Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol*. 2002 Apr;18(4):371-9.

225. Weller C, McNeil J. CONSORT 2010 statement: updated guidelines can improve wound care. *J Wound Care*. 2010 Aug;19(8):347-53.

226. Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. *JAMA*. 1993 Oct 27;270(16):1965-70.

227. Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V, Lichtenberg DA, Make BJ, McCabe WR. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis*. 1986 May;133(5):792-6.

228. Rello J, Afonso E, Lisboa T, Ricart M, Balsera B, Rovira A, et al. A care bundle approach for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2013 Apr;19(4):363-9.
229. Ashraf M, Ostrosky-Zeichner L. Ventilator-associated pneumonia: a review. *Hosp Pract (1995)*. 2012 Feb;40(1):93-105.
230. Chlebicki MP, Safdar N. Topical chlorhexidine for prevention of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2007 Feb;35(2):595-602.
231. Labeau SO, Van de Vyver K, Brusselaers N, Vogelaers D, Blot SI. Prevention of ventilator-associated pneumonia with oral antiseptics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2011 Nov;11(11):845-54.
232. Wood GC, Boucher BA, Croce MA, Hanes SD, Herring VL, Fabian TC. Aerosolized ceftazidime for prevention of ventilator-associated pneumonia and drug effects on the proinflammatory response in critically ill trauma patients. *Pharmacotherapy*. 2002 Aug;22(8):972-82.
233. Lode H, G Hö, Kemmerich B, Schaberg T. Systemic and endotracheal antibiotic prophylaxis of nosocomial pneumonia in ICU. *Intensive Care Med*. 1992;18 Suppl 1:S24-7.
234. Vincent JL, Jacobs F. Effect of selective decontamination on antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis*. 2011 May;11(5):337-8.
235. Silvestri L, van Saene JJ, van Saene HK, Weir I. Topical chlorhexidine and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2007 Oct;35(10):2468.
236. Taylor N, van Saene HK, Abella A, Silvestri L, Vucic M, Peric M. [Selective digestive decontamination. Why don't we apply the evidence in the clinical practice?]. *Med Intensiva*. 2007 Apr;31(3):136-45.
237. van Essen EH, de Jonge E. Selective decontamination of the digestive tract (SDD): is the game worth the candle? *Semin Respir Crit Care Med*. 2011 Apr;32(2):236-42.
238. Falagas ME, Kasiakou SK, Kofteridis DP, Roditakis G, Samonis G. Effectiveness and nephrotoxicity of intravenous colistin for treatment of

patients with infections due to polymyxin-only-susceptible (POS) gram-negative bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006 Sep;25(9):596-9.

239. McCabe W, Jackson G. Gram-negative bacteremia, I: etiology and ecology. *Arch Inter Med*. 1962;110:847-55.

240. Hurst JW, Morris DC, Alexander RW. The use of the New York Heart Association's classification of cardiovascular disease as part of the patient's complete Problem List. *Clin Cardiol*. 1999 Jun;22(6):385-90.

241. Moller AH, Hansen L, Jensen MS, Ehlers LH. A cost-effectiveness analysis of reducing ventilator-associated pneumonia at a Danish ICU with ventilator bundle. *J Med Econ*. 2012;15(2):285-92.

242. Nguile-Makao M, Zahar JR, Francois A, Tabah A, Garrouste-Orgeas M, Allaouchiche B, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: respective impact of main characteristics at ICU admission and VAP onset using conditional logistic regression and multi-state models. *Intensive Care Med*. 2010 May;36(5):781-9.

243. Rello J, Lode H, Cornaglia G, Masterton R. A European care bundle for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2010 May;36(5):773-80.

244. Rotstein C, Evans G, Born A, Grossman R, Light RB, Magder S, et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2008 Jan;19(1):19-53.

245. Khan MS, Siddiqui SZ, Haider S, Zafar A, Zafar F, Khan RN, et al. Infection control education: impact on ventilator-associated pneumonia rates in a public sector intensive care unit in Pakistan. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009 Aug;103(8):807-11.

246. Tulleken JE, Spanjersberg R, van der Werf TS, Zijlstra JG, Ligtenberg JJ. Semirecumbent position in intensive care patients. *Lancet*. 2000 Mar 18;355(9208):1013-4.

247. Woodrow P. Will nursing ICU patients in semi-recumbent positions reduce rates of nosocomial infection? *Nurs Crit Care*. 2000 Jul-Aug;5(4):174-8.

248. Silvestri L, van Saene HK, Milanese M, Zei E, Blazic M. Prevention of ventilator-associated pneumonia by use of oral chlorhexidine. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009 Jan;30(1):101-2; author reply 2-3.

249. Ross A, Crumpler J. The impact of an evidence-based practice education program on the role of oral care in the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Crit Care Nurs.* 2007 Jun;23(3):132-6.
250. Subramanian P, Choy KL, Gobal SV, Mansor M, Ng KH. Impact of education on ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit. *Singapore Med J.* 2013 May;54(5):281-4.
251. Jansson M, Kaariainen M, Kyngas H. Effectiveness of educational programmes in preventing ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *J Hosp Infect.* 2013 Jul;84(3):206-14.
252. Akin Korhan E, Hakverdioglu Yont G, Parlar Kilic S, Uzelli D. Knowledge levels of intensive care nurses on prevention of ventilator-associated pneumonia. *Nurs Crit Care.* 2014 Jan;19(1):26-33.
253. Jansson M, Ala-Kokko T, Ylipalosaari P, Syrjala H, Kyngas H. Critical care nurses' knowledge of, adherence to and barriers towards evidence-based guidelines for the prevention of ventilator-associated pneumonia--a survey study. *Intensive Crit Care Nurs.* 2013 Aug;29(4):216-27.
254. Lapresta Moros C, Hernandez Navarrete MJ. [Recommendations for the prevention of mechanical ventilation-associated pneumonia]. *Med Clin (Barc).* 2010 Oct 9;135(11):503-4.
255. Jaillette E, Martin-Loeches I, Artigas A, Nseir S. Optimal care and design of the tracheal cuff in the critically ill patient. *Ann Intensive Care.* 2014;4(1):7.
256. Nseir S, Zerimech F, Fournier C, Lubret R, Ramon P, Durocher A, et al. Continuous control of tracheal cuff pressure and microaspiration of gastric contents in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Nov 1;184(9):1041-7.
257. Eom JS, Lee MS, Chun HK, Choi HJ, Jung SY, Kim YS, et al. The impact of a ventilator bundle on preventing ventilator-associated pneumonia: a multicenter study. *Am J Infect Control.* 2014 Jan;42(1):34-7.
258. Lim KP, Kuo SW, Ko WJ, Sheng WH, Chang YY, Hong MC, et al. Efficacy of ventilator-associated pneumonia care bundle for prevention of ventilator-associated pneumonia in the surgical intensive care units of a medical center. *J Microbiol Immunol Infect.* 2013 Oct 30.

259. Gocze I, Strenge F, Zeman F, Creutzenberg M, Graf BM, Schlitt HJ, et al. The effects of the semirecumbent position on hemodynamic status in patients on invasive mechanical ventilation: prospective randomized multivariable analysis. *Crit Care*. 2013 Apr 26;17(2):R80.
260. Niel-Weise BS, Gastmeier P, Kola A, Vonberg RP, Wille JC, van den Broek PJ. An evidence-based recommendation on bed head elevation for mechanically ventilated patients. *Crit Care*. 2011;15(2):R111.
261. Yusuf H. Toothbrushing may reduce ventilator-associated pneumonia. *Evid Based Dent*. 2013 Sep;14(3):89-90.
262. Silvestri L, van Saene HK. Selective decontamination of the digestive tract: an update of the evidence. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*. 2012;4(1):21-9.
263. Price R, MacLennan G, Glen J; SuDDICU Collaboration. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2014 Mar 31;348:g2197.
264. Daneman N, Sarwar S, Fowler RA, Cuthbertson BH; SuDDICU Canadian Study Group. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013 Apr;13(4):328-41.

ANEXOS

Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: Can Knowledge and Clinical Practice Be Simply Assessed in a Large Institution?

María Jesús Pérez-Granda RN, Patricia Muñoz MD PhD, Carmen Heras RN,
Guiomar Sánchez RN, Jordi Rello MD PhD, and Emilio Bouza MD PhD,
on behalf of Grupo de Ayuda a la Neumonía Grave (GANG)

OBJECTIVE: User-friendly scores to assess knowledge of guidelines for prevention of ventilator-associated pneumonia (VAP) are scarce and have mainly evaluated nurses, but not students or physicians. Gaps between knowledge and actual clinical practice have not been sufficiently analyzed. We assessed knowledge of and adherence to guidelines for prevention of VAP among physicians, nurses, and students in adult ICUs. **METHODS:** All adult ICU healthcare workers were invited to complete a 20-point questionnaire. The first part assessed personal knowledge of international guidelines for prevention of VAP; the second part assessed daily clinical practice. Personal knowledge and daily practice were scored from 0 to 10 points. **RESULTS:** We invited 257 ICU healthcare workers to participate in the study, and 167 (65%) accepted (32/54 physicians, 108/176 nurses, and 27/27 students). The median (IQR) personal knowledge scores for physicians, nurses, and students were 6 (5–7), 5 (4–6), and 5 (4–7), respectively. The median scores for daily clinical practice for physicians and nurses were 5 (4–6) and 4 (3–5), respectively. Healthcare workers with more than 1 year of ICU experience scored significantly better in personal knowledge than those with less experience: 6 (5–7) versus 4 (3–6), $P = .004$. **CONCLUSIONS:** A simple, easy-to-complete questionnaire enabled us to rapidly evaluate personal knowledge and reported clinical practice in prevention of VAP in large teaching institutions. These scores will be used as baseline figures to assess the impact of educational and intervention campaigns. *Key words:* ventilator-associated pneumonia; prevention; knowledge; intensive care. [Respir Care 2013;58(7):1213–1219. © 2013 Daedalus Enterprises]

Introduction

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is the most frequent infection in patients admitted to ICUs,^{1–6} and is as-

sociated with an increase in days of ICU stay, morbidity and mortality.^{2–4,7,8} Prevention of VAP is much more cost-effective than treatment, and several guidelines have recommended measures to decrease the incidence of VAP.^{9–15} The most important measures are continuous medical education,^{16–18} continuous suctioning of subglottic secre-

Drs Pérez-Granda, Muñoz, and Bouza are affiliated with the Ciber de Enfermedades Respiratorias (CIBERES); Drs Muñoz and Bouza are affiliated with the Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; Drs Pérez-Granda, Heras, and Rello are affiliated with the Department of Anesthesiology; and Dr Sánchez is affiliated with the Medical ICU, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid, Spain. Dr Rello is also affiliated with the ICU, Hospital Vall D'Hebron, Barcelona, Spain.

Supplementary material related to this paper is available at <http://www.rcjournal.com>.

This research was partly supported by Centro de Investigación Bio-

médica en Red de Enfermedades Respiratorias, the Intrasalud Project, and the Rafael del Pino Foundation. The authors have disclosed no conflicts of interest.

Correspondence: Patricia Muñoz MD PhD, Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Calle del Doctor Esquerdo, 46 28007 Madrid, Spain. E-mail: pmunoz@micro.hggm.es.

DOI: 10.4187/respcare.01854



Continuous Aspiration of Subglottic Secretions in the Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia in the Postoperative Period of Major Heart Surgery*

Emilio Bouza, MD, PhD; María Jesús Pérez, RN; Patricia Muñoz, MD, PhD; Cristina Rincón, RN; José María Barrio, MD; and Javier Hortal, MD

Objective: Aspiration of endotracheal secretions is a major step in the prevention of ventilator-associated pneumonia (VAP). We compared conventional and continuous aspiration of subglottic secretions (CASS) procedures in ventilated patients after major heart surgery (MHS).

Materials and methods: Randomized comparison during a 2-year period.

Results: A total of 714 patients were randomized (24 patients were excluded from the study; 359 CASS patients; 331 control subjects). The results for CASS patients and control subjects (per protocol and intention-to-treat analysis) were as follows: VAP incidence, 3.6% vs 5.3% ($p = 0.2$) and 3.8% vs 5.1%, respectively; incidence density, 17.9 vs 27.6 episodes per 1,000 days of mechanical ventilation (MV) [$p = 0.18$] and 18.9 vs 28.7 episodes per 1,000 days of MV, respectively; hospital antibiotic use in daily defined doses (DDDs), 1,213 vs 1,932 ($p < 0.001$) and 1,392 vs 1,932, respectively ($p < 0.001$). In patients who had received mechanical ventilation for > 48 h, the comparisons of CASS patients and control subjects were as follows: VAP incidence, 26.7% vs 47.5% ($p = 0.04$), respectively; incidence density, 31.5 vs 51.6 episodes per 1,000 days of MV, respectively ($p = 0.03$); median length of ICU stay, 7 vs 16.5 days ($p = 0.01$), respectively; hospital antibiotic use, 1,206 vs 1,877 DDD ($p < 0.001$), respectively; *Clostridium difficile*-associated diarrhea, 6.7% vs 12.5% ($p = 0.3$), respectively; and overall mortality rate, 44.4% vs 52.5% ($p = 0.3$), respectively. Reintubation increased the risk of VAP (relative risk [RR], 6.07; 95% confidence interval [CI], 2.20 to 16.60; $p < 0.001$), while CASS was the only significant protective factor (RR, 0.40; 95% CI, 0.16 to 0.99; $p = 0.04$). No complications related to CASS were observed. The cost of the CASS tube was 9 vs 1.5 € for the conventional tube.

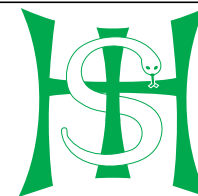
Conclusions: CASS is a safe procedure that reduces the use of antimicrobial agents in the overall population and the incidence of VAP in patients who are at risk. CASS use should be encouraged, at least in patients undergoing MHS. (CHEST 2008; 134:938–946)

Key words: intensive care; major heart surgery; prevention; subglottic aspiration; ventilator-associated pneumonia

Abbreviations: APACHE = acute physiology and chronic health evaluation; CASS = continuous aspiration of subglottic secretions; CDAD = *Clostridium difficile*-associated diarrhea; CI = confidence interval; DDD = daily defined dose; ETA = endotracheal aspiration; ETT = endotracheal tube; EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; IQR = interquartile range; MHS = major heart surgery; MV = mechanical ventilation; RR = relative risk; VAP = ventilator-associated pneumonia

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is the most frequent infection occurring in patients who are admitted to the ICU.^{1–3} The accumulation of respiratory secretions in the subglottic space is a well-proven cause of VAP. Therefore, prevention should include the aspiration of secretions from the subglottic space, and techniques to

avoid leakage between the tube and the tracheal wall.^{4–12} A conventional endotracheal tube (ETT) permits only intermittent aspiration of secretions through the central lumen, distal to the tracheal cuff, while new tubes with an independent dorsal lumen permit the continuous aspiration of secretions in the subglottic space.^{4,9,13–15}



Short report

Routine aspiration of subglottic secretions after major heart surgery: impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia

M.J. Pérez Granda^{a,b,*}, J.M. Barrio^{a,b}, J. Hortal^{a,b}, P. Muñoz^{b,c,d}, C. Rincón^a, E. Bouza^{b,c,d}

^a Department of Anesthesiology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

^b Ciber de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, Spain

^c Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

^d Department of Medicine, Universidad Complutense, Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 4 May 2013

Accepted 3 August 2013

Available online 14 September 2013

Keywords:

Aspiration of subglottic secretions

Intensive care

Major heart surgery

Prevention

Ventilator-associated pneumonia

SUMMARY

Aspiration of subglottic secretions (ASS) is recommended in patients requiring mechanical ventilation for ≥ 48 h. We assessed the impact of the introduction of ASS routinely in all patients after major heart surgery in an ecological study comparing ventilator-acquired pneumonia (VAP) incidence, days of mechanical ventilation, and cost of antimicrobial agents before and after the implementation of ASS. Before and after the intervention the results (per 1000 days) were: VAP incidence, 23.92 vs 16.46 ($P = 0.04$); cost of antimicrobials, €71,384 vs €63,446 ($P = 0.002$); and days of mechanical ventilation, 507.5 vs 377.5 ($P = 0.009$). From the moment of induction of anaesthesia all patients undergoing major heart surgery should routinely receive ASS.

© 2013 The Healthcare Infection Society. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is a frequently occurring infection in patients admitted to intensive care units (ICUs) and is associated with prolonged hospital stay, increased healthcare costs, and has an attributable mortality rate of 15–45%.^{1,2} The incidence of VAP is very high in patients

undergoing major heart surgery, particularly in those requiring mechanical ventilation for >48 h.^{1,3}

A meta-analysis by Muscedere *et al.* concluded that aspiration of subglottic secretions (ASS) could prevent VAP and was associated with a decrease in the number of days on mechanical ventilation and length of stay in the ICUs.⁴ Our group has shown that ASS is effective in major heart surgery patients who required mechanical ventilation for ≥ 48 h.³ However, prolonged MV is highly dependent on intraoperative risk factors, and the decision to select patients to be intubated with a three-lumen endotracheal tube required for ASS is far from easy.⁵

Our objective was to study the impact of the routine introduction of ASS on the incidence of VAP in all patients

* Corresponding author. Address: Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Doctor Esquerdo 46, 28007 Madrid, Spain. Tel.: +34 91 5868453; fax: +34 91 5044906.

E-mail address: massus@hotmail.es (M.J. Pérez Granda).

Pre-emptive broad-spectrum treatment for ventilator-associated pneumonia in high-risk patients

Emilio Bouza, María Jesús Pérez Granda, Javier Hortal, José M. Barrio, Emilia Cercenado & Patricia Muñoz

Intensive Care Medicine

ISSN 0342-4642

Volume 39

Number 9

Intensive Care Med (2013) 39:1547-1555

DOI 10.1007/s00134-013-2997-6

No. 9 SEPTEMBER 2013 • VOLUME 39

iCM THE OFFICIAL JOURNAL OF
ESICM European Society of Intensive Care Medicine

INTENSIVE CARE MEDICINE

Couper et al. Debriefing to improve outcomes from critical illness: a systematic review and meta-analysis
In a systematic review of 27 studies, structured debriefing improved clinician knowledge and skill acquisition, resuscitation process outcomes, and short-term patient outcomes

Joannes-Boyou et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial
Patients with septic shock and acute kidney injury were randomized to either high-volume haemofiltration (70 mL/kg/h) or standard-volume haemofiltration (35 mL/kg/h) for a 96-h period; neither mortality nor any of the secondary outcomes were affected by the intervention

Guignant et al. Increased MerTK expression in circulating innate immune cells in septic shock patients
The expression of mer tyrosine kinase (MerTK), a protein kinase receptor, is increased on circulating innate immune cells in septic shock patients; persistent MerTK overexpression after septic shock is associated with adverse outcomes

Springer

RESEARCH

Open Access

Impact of four sequential measures on the prevention of ventilator-associated pneumonia in cardiac surgery patients

María Jesús Pérez-Granda^{1,2,5*}, José María Barrio^{1,2}, Patricia Muñoz^{2,3,4,5*}, Javier Hortal^{1,2}, Cristina Rincón¹ and Emilio Bouza^{2,3,4}

Abstract

Introduction: Ventilator-associated pneumonia (VAP) is the most frequent infection in patients admitted to intensive care units.

The efficacy of individual measures for the prevention of VAP is well documented, and data on the impact of implementing bundle measures have usually been reported from studies in which several measures are implemented simultaneously in the general intensive care unit (ICU).

The objective of our work was to evaluate the impact of four sequentially implemented measures for preventing VAP in a major heart surgery ICU. The measures were a specific training program, aspiration of subglottic secretions (ASSs), introduction of an inclinometer to improve the semirecumbent position, and reinforcement of oral care with chlorhexidine.

Methods: We compared rates of VAP, days on mechanical ventilation (MV), and cost of antimicrobial agents before and during implementation.

Results: We collected data from 401 patients before the intervention and from 1,534 patients during the intervention. Both groups were comparable. No significant differences in EuroSCORE were observed between the patients of both periods (6.4 versus 6.3; $P = 0.7$). The rates of VAP (episodes/1,000 days of ventilation) were, respectively, 23.9 versus 13.5 ($P = 0.005$). Mean number of days of MV/1,000 days of stay was 507 versus 375 ($P = 0.001$), and the cost of antimicrobial therapy (Euros/1,000 days of stay) was €70,612 versus €52,775 ($P = 0.10$). The main effect of sequential application of preventive measures in time achieved a relative-rate reduction of VAP of 41% (IRR, 0.41; 95% CI, 0.28 to 0.62). The mortality rate before and during the intervention was 13.0% and 10.2%, respectively.

VAP rate was most significantly reduced by training and the use of the inclinometer.

Conclusions: A sequentially applied bundle of four preventive measures reduces VAP rates, days of MV, and the cost of antimicrobial therapy in patients admitted to the major heart surgery ICU.

Trial registration: Clinical Trials.gov: NCT02060045. Registered 4 February 2014.

* Correspondence: massus@hotmail.es; pmunoz@micro.hggm.es

¹Department of Anesthesiology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

²CIBER Enfermedades Respiratorias-CIBERES (CB06/06/0058), Madrid, Spain

Full list of author information is available at the end of the article

Introduction

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is the most frequent infection in patients admitted to the intensive care unit (ICU). It is associated with prolonged hospital stay [1-3], increased health care costs [4], and an attributable mortality ranging from 8.1% to 31.9% [5-7]. Bundles of preventive measures to reduce the incidence of VAP usually consist of interventions based on accepted guidelines [4,8,9], which are usually implemented simultaneously. They are generally evaluated in general and mixed ICUs, but not in the major heart surgery ICUs (MHS-ICU) [10].

Our objective was to evaluate the impact of four sequentially implemented measures to reduce VAP over a 35-month period in an MHS-ICU. The four measures were a specific training program, aspiration of subglottic secretions, introduction of an inclinometer to improve the semirecumbent position, and reinforcement of oral care with chlorhexidine.

Material and methods

Hospital setting and patients

Our institution is a general referral hospital with 1,550 beds and approximately 50,000 admissions/year. More than 500 MHS procedures are performed annually in the Department of Cardiovascular Surgery, which is a large referral unit.

Study design

We performed an ecological prospective study with historical controls to analyze MHS patients. We compared the incidence of VAP before the bundle (9 months) and during the bundle (35 months).

The first measure was a training program provided by a panel of experts on VAP in our institution. The program consisted of eight sessions (15 minutes each) delivered to all MHS-ICU health care workers.

The second measure was systematic aspiration of subglottic secretions by using a TaperGuard Evac endotracheal tube (ETT) (Mallinckrodt, USA) over a period of 13 months. At the time of implementation of this measure, only these tracheal tubes were available in the unit to assure compliance. Tracheal aspiration through the third lumen of the ETT was performed with a negative pressure of between 100 and 150 mm Hg. Cuff pressure was maintained at between 20 and 30 mm Hg and monitored during each shift.

The third measure was the incorporation of an inclinometer in the backrest to facilitate the semirecumbent position. The fourth measure was oral care with chlorhexidine, performed every 8 hours and registered every shift. Compliance with the adequate position and oral care was measured once a day by a nurse. No other changes in patient care were included during the study period.

Primary end point

The primary end point of the study was the reduction in the incidence density of VAP.

Secondary end points

The secondary end points were length of ICU stay, days of MV per ICU stay, mortality rate, cost of antimicrobial acquisition during ICU stay, and compliance with the measures.

Ethics

The Ethics Committee of our institution (Hospital Gregorio Marañón) approved the study and waived the need for informed consent because we follow the recommendations of the guidelines for the prevention of ventilator-associated pneumonia.

Follow-up

Physicians from the Departments of Anesthesia and Infectious Diseases monitored patients daily to check for the presence of infections. The infection-control team is multidisciplinary and comprises physicians and nurses from the ICU, microbiologists, infectious diseases specialists, and health care workers from the Preventive Medicine Department. Data were collected systematically on a preestablished data form that is routinely used in the postsurgical MHS-ICU.

Sampling in patients with suspected lower respiratory tract infection

Sampling of the lower respiratory tract in patients with suspected VAP was by endotracheal aspiration, protected specimen brushing, or both. When aspiration was unproductive, we irrigated with 5 ml of Ringer lactate solution. Secretions obtained by endotracheal aspiration were collected in a Lukens specimen container (Sherwood Medical, Tullamore, Ireland). A sample was considered positive with bacterial counts $\geq 10^4$ cfu/ml for each microorganism obtained by using endotracheal aspiration and $\geq 10^3$ cfu/ml for each microorganism obtained by using protected specimen brushing.

All microorganisms were identified by using standard methods, and antimicrobial susceptibility was determined according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) recommendations.

Demonstration of VAP

Patients ventilated for >48 hours were diagnosed with VAP based on the presence of new and/or progressive pulmonary infiltrates on the chest radiograph plus two or more of the following criteria: fever $>38.5^\circ\text{C}$ or hypothermia $<36^\circ\text{C}$, leukocytosis $\geq 12 \times 10^9/\text{L}$, purulent tracheobronchial secretions, and a $\geq 15\%$ reduction in $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, according to the definitions of the Centers

Table 1 Baseline characteristics and surgical variables of study patients

	Before implementation of bundle <i>n</i> = 401	During implementation of bundle <i>n</i> = 1,534	<i>P</i> value
Preoperative			
Mean age in years (SD)	66.45 (12.0)	67.36 (30.6)	0.56
Male sex F/M	162/635	239/897	0.88
Underlying conditions (%)			
Myocardial infarction	59 (14.7)	173 (10.4)	0.06
Congestive heart failure	65 (16.2)	217 (14.1)	0.26
Central nervous system disease	18 (4.5)	111 (7.2)	0.05
Chronic obstructive pulmonary disease	71 (17.7)	227 (14.8)	0.15
Renal dysfunction	17 (3.7)	47 (2.82)	0.24
Diabetes mellitus	111 (27.7)	419 (27.3)	0.42
Peptic ulcer disease	11 (2.7)	40 (2.6)	0.88
Peripheral vascular disease	30 (7.5)	118 (7.7)	0.88
Euroscore (±SD)	7.30 (3.33)	6.86 (3.83)	0.93
Severe pulmonary hypertension (%)	60 (15.0)	217 (14.1)	0.67
Type of surgery (%)			
Valve replacement	190 (47.4)	696 (45.4)	0.47
CABG	89 (22.2)	362 (23.6)	0.55
Mixed (valve and CABG)	58 (14.5)	191 (12.5)	0.28
Aortic surgery	25 (6.2)	114 (7.4)	0.97
Operative data			
Mean CPBT (min) (SD)	115.2 (64.0)	118.1 (67.6)	0.92
Mean aortic cross-clamp time (min) (SD)	70.5 (35.0)	76.6 (37.6)	0.18
Intraaortic balloon during the surgery	49 (12.2)	164 (10.7)	0.38

for Disease Control and Prevention [11]. Patients with a clinical pulmonary infection score (CPIS) higher than 6 were also considered to have pneumonia [12]. The isolation of one or more pathogenic microorganisms in significant bacterial counts was required to confirm the diagnosis of VAP.

Unless other evidence was available, we considered as nonpathogenic the isolation (at any concentration) of the following microorganisms in lower respiratory secretions: viridans-group streptococci, coagulase-negative staphylococci, *Neisseria* spp, *Corynebacterium* spp, and *Candida* spp.

Diagnosis practices did not change after training, and no surveillance cultures were regularly performed in the unit.

Statistical analysis

Relations between baseline variables were evaluated before and during implementation of the different preventive measures. Baseline comparisons between groups were established by clinical relevance. The qualitative variables appear with their frequency distribution. The quantitative variables are summarized as the mean and

standard deviation (SD) or median with IQR, if necessary. Continuous variables were compared by using the *t* test for normally distributed variables or median test for nonnormally distributed variables. The χ^2 or Fisher Exact test was used to compare categoric variables.

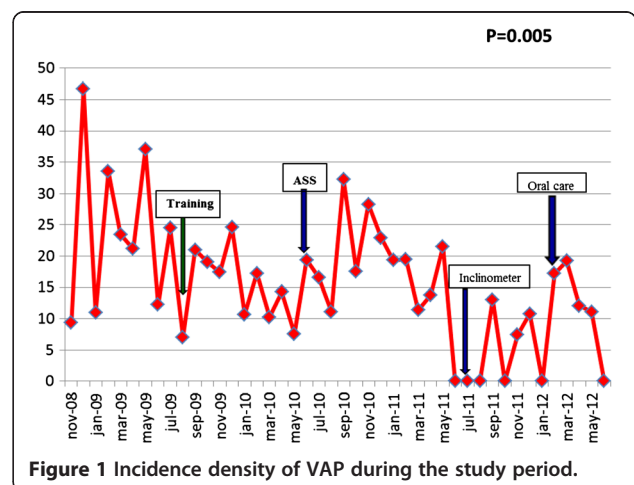


Table 2 Primary and secondary end points

	Before (9 mo) Pts: 401	Training (10 mo) Pts: 453	AAS (13 mo) Pts: 545	Inclinometer (7 mo) Pts: 294	Oral care (5 mo) Pts: 242	During (35 mo) Pts: 1,534	P value
Median length of ICU stay in days (IQR)	4 (2-7)	5 (3-7)	4 (3-6.5)	4 (2-7)	4 (3-6)	4 (3-7)	0.47
Median days on MV (IQR)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	0.37
Mean days on VM (SD)	4.1 (11.9)	2.7 (5.7)	3.1 (8.9)	2.4 (4.6)	3.1 (9.1)	2.8 (7.4)	0.05
VAP/1,000 days of MV	23.9	14.8	17.8	4.8	10.9	13.5	0.005
Mean days of MV/1,000 days of stay (SD)	507 (128)	412 (103)	359 (85)	342 (99)	390 (77)	375 (93)	0.001
Primary cost of antimicrobial/1,000 days of stay	€70,612	€94,839	€39,564	€30,153	€34,671	€52,775	0.10
Mortality (%)	52 (13.0)	56 (10.4)	56 (10.3)	21 (7.1)	23 (9.5)	156 (10.2)	0.10

MV, mechanical ventilation, Pts, patients.

The incidence rates of respiratory tract infection (pneumonia) (event/1,000 days of MV), the antimicrobial cost, and the days of mechanical ventilation were compared before and during the interventions. To evaluate the impact of sequential measures, we performed a time-series analysis with a nonsegmented Poisson regression test. The change in the temporal trend was expressed as incidence rate ratio (IRR) and 95% confidence interval (CI) for the whole model and for each sequential measure. The IRR expresses the accumulative effect of each intervention implemented so far.

The slopes for days of mechanical ventilation, days of ICU stay, and cost of antimicrobial agents were calculated with a lineal regression model.

All statistical tests were two-tailed. Statistical significance was set at $P < 0.05$ for all the tests. The statistical analysis was performed with SPSS 12.0 and Stata 11.0.

Results

We compared the results obtained before the interventions (November 2008 to July 2009) and during the interventions (August 2009 to June 2012).

The underlying conditions and characteristics of the populations included before and after the interventions are compared in Table 1. No significant differences in the underlying conditions and situation of the populations in either period were detected, and both groups were comparable.

Type of surgery, mean time on cardiopulmonary bypass, aortic cross-clamp time, and other data obtained during surgery were similar (Table 1).

Primary end point: incidence of VAP

The rates of VAP before and during the intervention were 23.92/1,000 days and 13.49 episodes/1,000 days of MV, respectively ($P = 0.005$) (Figure 1 and Table 2). To check the stability of the preintervention figures, we obtained data from January 2007. The incidence density of

VAP in the MHS-ICU during that period was 22.94 episodes/1,000 days of MV. We did not observe any significant differences in the proportion of etiologic agents of VAP between the two periods (Table 3). The accumulated monthly effect of each intervention individually and as a bundle is showed in Table 4. The IRR of VAP decreased by 51% after the implementation of the training program (IRR, 0.51; 95% CI, 0.34 to 0.78) and after the introduction of the first three measures, VAP decreased another monthly 45% (IRR, 0.45; 95% CI, 0.24 to 0.84).

Secondary end points

Cost of antimicrobial acquisition during ICU stay

The cost of acquisition of antibiotics fell between the two periods (€70,612/1,000 days of ICU stay versus €52,775/1,000 days of ICU stay; $P = 0.10$) (Table 2). Table 4 and Figure 2 show the accumulated monthly effect of each intervention in antimicrobial cost.

Table 3 Distribution of microorganisms isolated in the episodes of ventilator-associated pneumonia before and during the bundle

	Before BUNDLE 40	During BUNDLE 62	P
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	3	1	0.29
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	2	3	>0.99
Other Gram-positive microorganisms	2	5	0.70
Enterobacteriaceae	18	33	0.54
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15	19	0.52
<i>Acinetobacter</i> spp.	0	1	>0.99
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3	4	>0.99
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	1	0.55

Table 4 Time-series analysis of the accumulated monthly effect of each intervention individually and of the whole bundle of measures

		Beta	95% CI Beta		P
VAP rate*		Mean change by month			
Full model	Before and after training	0.50	0.29	0.84	0.009
	Before and after ASS	1.05	0.60	1.85	0.856
	Before and after inclinometer	0.26	0.09	0.74	0.011
	Before and after oral care	0.02	0.01	0.03	0.117
Final model	Before and after training	0.51	0.34	0.78	0.002
	Before and after inclinometer	0.45	0.24	0.84	0.013
	Bundle	0.41	0.28	0.62	<0.001
Cost of antimicrobial/1,000 days of stay					
Full model	(Constant)	56,800	29.84	83.77	0.000
	Before and after training	-2,010	-45.11	41.09	0.925
	Before and after ASS	-87,040	-133.81	-40.26	0.001
	Before and after inclinometer	-37,030	-81.77	7.71	0.102
	Before and after oral care	-12,060	-54.31	30.20	0.567
	Monthly change	2,760	-0.58	6.10	0.102
Final model	(Constant)	59,110	33.93	84.30	0.000
	Before and after ASS	-82,600	-122.64	-42.55	0.000
	Before and after inclinometer	-37,840	-73.79	-1.90	0.040
	Monthly change	2,420	0.35	4.50	0.023
	Bundle	-17,840	-47.59	11.92	0.233
Days of MV/1,000 days of stay					
Full model	(Constant)	489.47	402.19	576.75	0.000
	Before and after training	-128.51	-268.02	11.00	0.070
	Before and after ASS	-93.99	-245.38	57.39	0.216
	Before and after inclinometer	-51.81	-196.61	92.99	0.473
	Before and after oral care	26.75	-110.01	163.52	0.694
	Monthly change	3.54	-7.26	14.34	0.511
Final model	(Constant)	507.17	439.70	574.65	0.000
	Before and after training	-131.70	-207.35	-56.04	0.001
	Bundle	-131.70	-207.35	-56.04	0.001

*Data was expressed as incidence rate ratio by Poisson model.

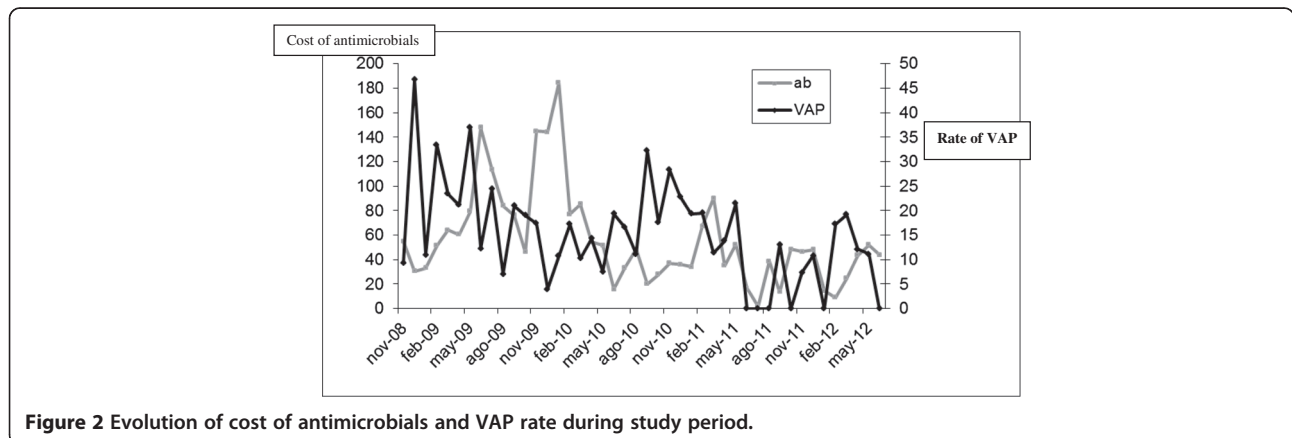


Figure 2 Evolution of cost of antimicrobials and VAP rate during study period.

Days of MV per ICU stay

The mean number of days of MV/1,000 days of stay was estimated. Mean days of MV/1,000 days of ICU stay before and after the intervention were, respectively, 507/1,000 days of stay and 375/1,000 days of stay ($P = 0.001$) (Figure 3 and Table 2). The overall reduction in the mean number of days on MV was 131.70 MV/1,000 days of stay (95% CI, -207.35 to -56.04) (Table 4). Training was the only measure with a significant effect on the days of MV.

Compliance with the measures

The degree of compliance with the education, systematic aspiration of subglottic secretions, and oral care with chlorhexidine every 8 hours was 100%. However, it was lower for the implementation of the ideal semirecumbent position to an adequate angle (between 30 degrees and 45 degrees). It was only slightly modified from one period to the next with the inclusion of the inclinometer (mean before, 40.26% versus mean after, 42.05%; $P = 0.68$).

The mortality rate before and after the intervention was 13% (52 patients) and 10.2% (156 patients), $P = 0.10$.

Discussion

The sequential implementation of a bundle of measures to prevent VAP in patients undergoing MHS reduced the incidence density of VAP and the days on MV. A trend was noted to the reduction of the cost of acquisition of antimicrobial agents.

VAP is the most frequent infection after MHS, with incidence rates ranging from 5.7% to 21.6% and incidence densities ranging from 22.2/1,000 days of MV to 34.5/1,000 days of MV in all patients undergoing surgery [2,13-15].

VAP is associated with a high mortality rate, but only a few predisposing risk factors can be modified [16-18]. Many groups and scientific societies have provided prevention guidelines in the last 10 years [19-22]. Several

guidelines recommend different measures to decrease the incidence of VAP, including training, which quickly reduces the incidence of VAP rates, although its long-term efficacy is limited [23,24].

Pathogenic mechanism of VAP is mainly by aspiration of secretions with bacteria colonizing the upper respiratory tract and passing into the lower respiratory tract via the leaks between the tracheal wall and the cuff of the endotracheal tube (ETT). The use of ETTs with a third lumen that permits aspiration of subglottic secretions has been associated with a reduction in VAP rates [25]. Despite being recommended by guidelines, this measure is far from being universally implemented in ICUs [2].

A backrest elevation of 30 degrees to 45 degrees is recommended to decrease the incidence of VAP, although implementation is influenced by clinical practice and the patient's condition, and subjective perception of the angle of inclination is limited [26-29].

Oral care also plays a role in the prevention of VAP, although no uniform protocol of application is currently available [30,31].

Many ICUs cannot implement simultaneously all the measures included in a bundle. Our study shows that sequential introduction of preventive techniques have a global impact in the reduction of VAP, but the design of our study, with measures that are accumulated additively to the previous ones, do not permit clearly an estimation of the impact of simple individual measures.

Our study is limited in that we enrolled only the population undergoing MHS; therefore, our data cannot necessarily be extrapolated to other populations.

Conclusion

Our study shows that the implementation of preventive measures for VAP are effective, even if the measures were implemented in the high-risk population for VAP admitted into Major Heart Surgery ICUs.

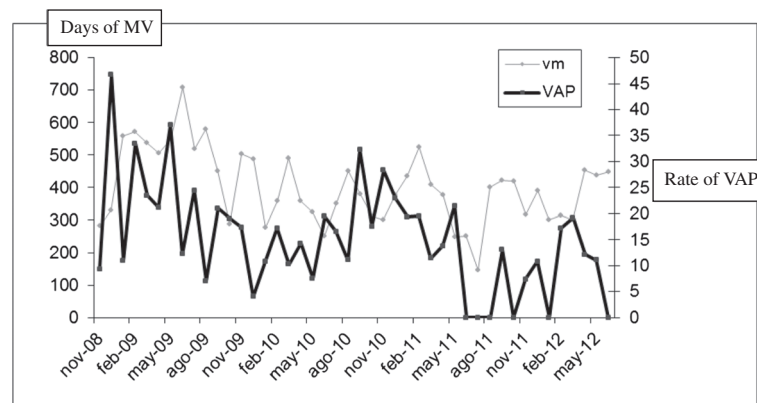


Figure 3 Evolution of MV/1,000 days of ICU stay and VAP rate during the period of study.

Key messages

- A prevention of VAP in MHS-ICUs is feasible with the implementation of four simple measures, even when sequentially implanted.

Abbreviations

ICU: Intensive care unit; MHS: major heart surgery; MV: mechanical ventilation; SD: standard deviation; VAP: ventilator-associated pneumonia.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

EB, MJPG, and PM: study conception and design; data acquisition, analysis, and interpretation; manuscript writing, and final approval of the manuscript. JMB, JH, and CR: data acquisition and analysis, critical revision, and final approval of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

We thank Thomas O'Boyle for his help in the preparation of the English version of the manuscript and Cristina Fernández for the statistical analysis. Supported in part by Ciber de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), the Rafael del Pino Foundation, and by grants from the Fondo de Investigación Sanitaria of the Instituto de Salud Carlos III (FIS PI070896, FIS PIO9/1257, and FIS PI10/02869). We did not received specific funding for this study. The work was carried out with scholarships to carry out research in the control of nosocomial infections. No pharmaceutical or sanitary-supplies companies were involved. Those bodies did not participate in the design, collection, or analysis of data nor in the interpretation of the results. Supported in part by Ciber de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), the Rafael del Pino Foundation, and by grants from the Fondo de Investigación Sanitaria of the Instituto de Salud Carlos III (FIS PI070896, FIS PIO9/1257, and FIS PI10/02869).

Author details

¹Department of Anesthesiology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. ²CIBER Enfermedades Respiratorias-CIBERES (CB06/06/0058), Madrid, Spain. ³Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. ⁴Department of Medicine, Universidad Complutense, Madrid, Spain. ⁵Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Doctor Esquerdo, 46, 28007 Madrid, Spain.

Received: 25 September 2013 Accepted: 11 March 2014
Published: 26 March 2014

References

1. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, Kollef MH: **Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database.** *Chest* 2002, **122**:2115–2121.
2. Bouza E, Hortal J, Munoz P, Pascual J, Perez MJ, Hiesmayr M: **Postoperative infections after major heart surgery and prevention of ventilator-associated pneumonia: a one-day European prevalence study (ESGNI-008).** *J Hosp Infect* 2006, **64**:224–230.
3. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C: **The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient: The Canadian Critical Trials Group.** *Am J Respir Crit Care Med* 1999, **159**:1249–1256.
4. Moller AH, Hansen L, Jensen MS, Ehlers LH: **A cost-effectiveness analysis of reducing ventilator-associated pneumonia at a Danish ICU with ventilator bundle.** *J Med Econ* 2012, **15**:285–292.
5. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT, Hanisch EW, Klarin B, Koeman M, Krueger WA, Lacherade JC, Lorente L, Memish ZA, Morrow LE, Nardi G, van Nieuwenhoven CA, O'Keefe GE, Nakos G, Scannapieco FA, Seguin P, Staudinger T, Topeli A, Ferrer M, Bonten MJ: **Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies.** *Lancet Infect Dis* 2013, **13**:665–671.
6. Nguile-Makao M, Zahar JR, Francais A, Tabah A, Garrouste-Orgeas M, Allaouchiche B, Goldgran-Toledano D, Azoulay E, Adrie C, Jamali S, Souweine B, Timsit JF: **Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: respective impact of main characteristics at ICU admission and VAP onset using conditional logistic regression and multi-state models.** *Intensive Care Med* 2010, **36**:781–789.
7. Cunnion KM, Weber DJ, Broadhead WE, Hanson LC, Pieper CF, Rutala WA: **Risk factors for nosocomial pneumonia: comparing adult critical-care populations.** *Am J Respir Crit Care Med* 1996, **153**:158–162.
8. Rello J, Lode H, Cornaglia G, Masterton R: **A European care bundle for prevention of ventilator-associated pneumonia.** *Intensive Care Med* 2010, **36**:773–780.
9. Alroumi F, Sarwar A, Grgurich PE, Lei Y, Hudcova J, Craven DE: **Strategies for prevention of ventilator-associated pneumonia: bundles, devices, and medications for improved patient outcomes.** *Hosp Pract (Minneapolis)* 2012, **40**:81–92.
10. Fierlo J, Afonso E, Lisboa T, Ricart M, Balsera B, Rovira A, Valles J, Diaz E: **A care bundle approach for prevention of ventilator-associated pneumonia.** *Clin Microbiol Infect* 2012.
11. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM: **CDC definitions for nosocomial infections, 1988.** *Am J Infect Control* 1988, **16**:128–140.
12. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM: **Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid.** *Am Rev Respir Dis* 1991, **143**:1121–1129.
13. Hortal J, Munoz P, Cuerpo G, Litvan H, Rosseel PM, Bouza E: **Ventilator-associated pneumonia in patients undergoing major heart surgery: an incidence study in Europe.** *Crit Care* 2009, **13**:R80.
14. Hortal J, Giannella M, Perez MJ, Barrio JM, Desco M, Bouza E, Munoz P: **Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia after major heart surgery.** *Intensive Care Med* 2009, **35**:1518–1525.
15. Sodano L, Agodi A, Barchitta M, Musumeci F, Menichetti A, Bellocchi P, Cunsolo R, Coco G: **Nosocomial infections in heart surgery patients: active surveillance in two Italian hospitals.** *Ann Int Med* 2004, **16**:735–743.
16. Valles J, Pobo A, Garcia-Esquiro O, Mariscal D, Real J, Fernandez R: **Excess ICU mortality attributable to ventilator-associated pneumonia: the role of early vs late onset.** *Intensive Care Med* 2007, **33**:1363–1368. Epub 2007 Jun 13 1369.
17. Ranes JL, Gordon SM, Chen P, Fatica C, Hammel J, Gonzales JP, Arroliga AC: **Predictors of long-term mortality in patients with ventilator-associated pneumonia.** *Am J Med* 2006, **119**:897. e813–899.
18. Tamayo E, Alvarez FJ, Martinez-Rafael B, Bustamante J, Bermejo-Martin JF, Fierlo J, Eiros JM, Castrodeza J, Heredia M, Gomez-Herreras JI: **Ventilator-associated pneumonia is an important risk factor for mortality after major cardiac surgery.** *J Crit Care* 2012, **27**:18–25.
19. Rotstein C, Evans G, Born A, Grossman R, Light RB, Magder S, McTaggart B, Weiss K, Zhanel GG: **Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults.** *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008, **19**:19–53.
20. Muscedere J, Dodek P, Keenan S, Fowler R, Cook D, Heyland D: **Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: prevention.** *J Crit Care* 2008, **23**:126–137.
21. American Thoracic Society: **Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia.** *Am J Respir Crit Care Med* 2005, **171**:388–416.
22. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R: **Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee.** *MMWR Recomm Rep* 2004, **53**:1–36.
23. Khan MS, Siddiqui SZ, Haider S, Zafar A, Zafar F, Khan RN, Afshan K, Jabeen A, Khan MS, Hasan R: **Infection control education: impact on ventilator-associated pneumonia rates in a public sector intensive care unit in Pakistan.** *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009, **103**:807–811. Epub 2009 Apr 2001.
24. Labeau SO, Vandijk DM, Vandewoude KH, Blot SI: **Education reduces ventilator-associated pneumonia rates.** *Clin Infect Dis* 2008, **46**:479.
25. Muscedere J, Rewa O, McKechnie K, Jiang X, Laporta D, Heyland DK: **Subglottic secretion drainage for the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis.** *Crit Care Med* 2011, **39**:1985–1991.
26. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogue S, Ferrer M: **Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial.** *Lancet* 1999, **354**:1851–1858.

27. Tulleken JE, Spanjersberg R, van der Werf TS, Zijlstra JG, Ligtenberg JJ: **Semirecumbent position in intensive care patients.** *Lancet* 2000, **355**:1013–1014.
28. Woodrow P: **Will nursing ICU patients in semi-recumbent positions reduce rates of nosocomial infection?** *Nurs Crit Care* 2000, **5**:174–178.
29. Hess DR: **Patient positioning and ventilator-associated pneumonia.** *Respir Care* 2005, **50**:892–898. discussion 898–899.
30. Silvestri L, van Saene HK, Milanese M, Zei E, Blazic M: **Prevention of ventilator-associated pneumonia by use of oral chlorhexidine.** *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009, **30**:101–102. author reply 102–103.
31. Ross A, Crumpler J: **The impact of an evidence-based practice education program on the role of oral care in the prevention of ventilator-associated pneumonia.** *Intensive Crit Care Nurs* 2007, **23**:132–136.

doi:10.1186/cc13799

Cite this article as: Pérez-Granda *et al.*: Impact of four sequential measures on the prevention of ventilator-associated pneumonia in cardiac surgery patients. *Critical Care* 2014 **18**:R53.

**Submit your next manuscript to BioMed Central
and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit

